

22.11.2004

日 本 国 特 許 庁
JAPAN PATENT OFFICE

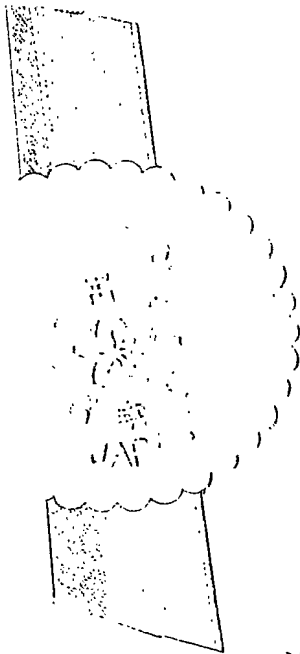
別紙添付の書類に記載されている事項は下記の出願書類に記載されている事項と同一であることを証明する。

This is to certify that the annexed is a true copy of the following application as filed with this Office.

出 願 年 月 日 2 0 0 3 年 1 1 月 1 9 日
Date of Application:

出 願 番 号 特 願 2 0 0 3 - 3 8 9 6 7 6
Application Number:
[ST. 10/C]: [J P 2 0 0 3 - 3 8 9 6 7 6]

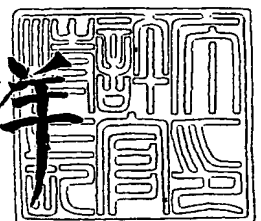
出 願 人 学 校 法 人 慶 應 義 塾
Applicant(s):



特許庁長官
Commissioner,
Japan Patent Office

2 0 0 5 年 1 月 6 日

小 川 洋



【書類名】 特許願
【整理番号】 000000595
【あて先】 特許庁長官殿
【国際特許分類】 C12Q 1/68
【発明者】
 【住所又は居所】 神奈川県横浜市港北区日吉 3 - 1 4 - 1 慶應義塾大学理工学部
 内
 【氏名】 宮本 悦子
【発明者】
 【住所又は居所】 神奈川県横浜市港北区日吉 3 - 1 4 - 1 慶應義塾大学理工学部
 内
 【氏名】 堀澤 健一
【発明者】
 【住所又は居所】 神奈川県横浜市港北区日吉 3 - 1 4 - 1 慶應義塾大学理工学部
 内
 【氏名】 柳川 弘志
【特許出願人】
 【識別番号】 899000079
 【氏名又は名称】 学校法人 慶應義塾
【代理人】
 【識別番号】 100100549
 【弁理士】
 【氏名又は名称】 川口 嘉之
【選任した代理人】
 【識別番号】 100090516
 【弁理士】
 【氏名又は名称】 松倉 秀実
【選任した代理人】
 【識別番号】 100089244
 【弁理士】
 【氏名又は名称】 遠山 勉
【国等の委託研究の成果に係る記載事項】 産業再生法第 3 0 条の適用を受ける特許出願
【手数料の表示】
 【予納台帳番号】 192372
 【納付金額】 21,000円
【提出物件の目録】
 【物件名】 特許請求の範囲 1
 【物件名】 明細書 1
 【物件名】 図面 1
 【物件名】 要約書 1

【書類名】 特許請求の範囲**【請求項 1】**

c-Jun蛋白質と相互作用する蛋白質と、c-Jun蛋白質との相互作用の阻害剤であって、以下の (a) 又は (b) の蛋白質を有効成分とする前記阻害剤。

(a) 配列番号 1～69 のいずれかのアミノ酸配列を含む蛋白質。

(b) 配列番号 1～69 のいずれかのアミノ酸配列において、1 もしくは数個のアミノ酸が欠失、置換もしくは付加されたアミノ酸配列を含み、c-Jun蛋白質と相互作用する蛋白質。

【請求項 2】

有効成分の蛋白質が配列番号 1～69 のいずれかのアミノ酸配列を含む請求項 2 記載の阻害剤。

【請求項 3】

蛋白質が以下の (a) 又は (b) の核酸から翻訳された蛋白質である請求項 2 記載の阻害剤。

(a) 配列番号 126～199 のいずれかの塩基配列を含む核酸。

(b) 配列番号 126～199 のいずれかの塩基配列からなる核酸とストリンジェントな条件下でハイブリダイズし、かつ、c-Jun蛋白質と相互作用する蛋白質をコードする核酸。

【請求項 4】

核酸が配列番号 126～199 のいずれかの塩基配列を含む請求項 3 記載の阻害剤。

【請求項 5】

ベイトとプレイとを接触させ、接触により形成された複合体を検出することを含む、ベイトとプレイとの間の相互作用の検出方法であって、ベイトが、以下の (a) もしくは (b) の蛋白質、又は以下の (a') もしくは (b') の核酸から翻訳された蛋白質である前記方法。

(a) 配列番号 1～69 のいずれかのアミノ酸配列を含む蛋白質。

(b) 配列番号 1～69 のいずれかのアミノ酸配列において、1 もしくは数個のアミノ酸が欠失、置換もしくは付加されたアミノ酸配列を含み、c-Jun蛋白質と相互作用する蛋白質。

(a') 配列番号 126～199 のいずれかの塩基配列を含む核酸。

(b') 配列番号 126～199 のいずれかの塩基配列からなる核酸とストリンジェントな条件下でハイブリダイズし、かつ、c-Jun蛋白質と相互作用する蛋白質をコードする核酸。

【請求項 6】

蛋白質が配列番号 1～69 のいずれかのアミノ酸配列を含む請求項 5 記載の方法。

【請求項 7】

核酸が配列番号 126～199 のいずれかの塩基配列を含む請求項 5 記載の方法。

【請求項 8】

請求項 5～7 のいずれか 1 項に記載の方法によりベイトとプレイとの間の相互作用を検出する工程、及び、相互作用が検出されたプレイを選択する選択工程を含む、ベイトと相互作用するプレイのスクリーニング方法。

【請求項 9】

c-Jun蛋白質と相互作用する蛋白質と、c-Jun蛋白質との相互作用の阻害剤であって、以下の (a) 又は (b) の蛋白質を有効成分とする前記阻害剤。

(a) 配列番号 70～87 のいずれかのアミノ酸配列を含む蛋白質。

(b) 配列番号 70～87 のいずれかのアミノ酸配列において、1 もしくは数個のアミノ酸が欠失、置換もしくは付加されたアミノ酸配列を含み、c-Jun蛋白質と相互作用する蛋白質。

【請求項 10】

有効成分の蛋白質が配列番号 70～87 のいずれかのアミノ酸配列を含む請求項 9 記載の

阻害剤。

【請求項 11】

蛋白質が以下の (a) 又は (b) の核酸から翻訳された蛋白質である請求項 9 記載の阻害剤。

(a) 配列番号 200～217 のいずれかの塩基配列を含む核酸。

(b) 配列番号 200～217 のいずれかの塩基配列からなる核酸とストリンジントな条件下でハイブリダイズし、かつ、c-Jun蛋白質と相互作用する蛋白質をコードする核酸。

【請求項 12】

核酸が配列番号 200～217 のいずれかの塩基配列を含む請求項 11 記載の阻害剤。

【請求項 13】

ベイトとプレイとを接触させ、接触により形成された複合体を検出することを含む、ベイトとプレイとの間の相互作用の検出方法であって、ベイトが、以下の (a) もしくは (b) の蛋白質、又は以下の (a') もしくは (b') の核酸から翻訳された蛋白質である前記方法。

(a) 配列番号 70～87 のいずれかのアミノ酸配列を含む蛋白質。

(b) 配列番号 70～87 のいずれかのアミノ酸配列において、1 もしくは数個のアミノ酸が欠失、置換もしくは付加されたアミノ酸配列を含み、c-Jun蛋白質と相互作用する蛋白質。

(a') 配列番号 200～217 のいずれかの塩基配列を含む核酸。

(b') 配列番号 200～217 のいずれかの塩基配列からなる核酸とストリンジントな条件下でハイブリダイズし、かつ、c-Jun蛋白質と相互作用する蛋白質をコードする核酸。

【請求項 14】

蛋白質が配列番号 70～87 のいずれかのアミノ酸配列を含む請求項 13 記載の方法。

【請求項 15】

核酸が配列番号 200～217 のいずれかの塩基配列を含む請求項 13 記載の方法。

【請求項 16】

請求項 13～15 のいずれか 1 項に記載の方法によりベイトとプレイとの間の相互作用を検出する工程、及び、相互作用が検出されたプレイを選択する選択工程を含む、ベイトと相互作用するプレイのスクリーニング方法。

【請求項 17】

c-Jun蛋白質と相互作用する蛋白質と、c-Jun蛋白質との相互作用の阻害剤であって、以下の (a) 又は (b) の蛋白質を有効成分とする前記阻害剤。

(a) 配列番号 88～94 のいずれかのアミノ酸配列を含む蛋白質。

(b) 配列番号 88～94 のいずれかのアミノ酸配列において、1 もしくは数個のアミノ酸が欠失、置換もしくは付加されたアミノ酸配列を含み、c-Jun蛋白質と相互作用する蛋白質。

【請求項 18】

有効成分の蛋白質が配列番号 88～94 のいずれかのアミノ酸配列を含む請求項 17 記載の阻害剤。

【請求項 19】

蛋白質が以下の (a) 又は (b) の核酸から翻訳された蛋白質である請求項 17 記載の阻害剤。

(a) 配列番号 218～224 のいずれかの塩基配列を含む核酸。

(b) 配列番号 218～224 のいずれかの塩基配列からなる核酸とストリンジントな条件下でハイブリダイズし、かつ、c-Jun蛋白質と相互作用する蛋白質をコードする核酸。

【請求項 20】

核酸が配列番号 218～224 のいずれかの塩基配列を含む請求項 19 記載の阻害剤。

【請求項 21】

ベイトとプレイトを接触させ、接触により形成された複合体を検出することを含む、ベイトとプレイトの間の相互作用の検出方法であって、ベイトが、以下の (a) もしくは (b) の蛋白質、又は以下の (a') もしくは (b') の核酸から翻訳された蛋白質である前記方法。

(a) 配列番号 88～94 のいずれかのアミノ酸配列を含む蛋白質。

(b) 配列番号 88～94 のいずれかのアミノ酸配列において、1 もしくは数個のアミノ酸が欠失、置換もしくは付加されたアミノ酸配列を含み、c-Jun蛋白質と相互作用する蛋白質。

(a') 配列番号 218～224 のいずれかの塩基配列を含む核酸。

(b') 配列番号 218～224 のいずれかの塩基配列からなる核酸とストリンジントな条件下でハイブリダイズし、かつ、c-Jun蛋白質と相互作用する蛋白質をコードする核酸。

【請求項 22】

蛋白質が配列番号 88～94 のいずれかのアミノ酸配列を含む請求項 21 記載の方法。

【請求項 23】

核酸が配列番号 218～224 のいずれかの塩基配列を含む請求項 21 記載の方法。

【請求項 24】

請求項 21～23 のいずれか 1 項に記載の方法によりベイトとプレイトの間の相互作用を検出する工程、及び、相互作用が検出されたプレイトを選択する選択工程を含む、ベイトと相互作用するプレイトのスクリーニング方法。

【請求項 25】

c-Jun蛋白質と相互作用する蛋白質と、c-Jun蛋白質との相互作用の阻害剤であって、以下の (a) 又は (b) の蛋白質を有効成分とする前記阻害剤。

(a) 配列番号 95～99 のいずれかのアミノ酸配列を含む蛋白質。

(b) 配列番号 95～99 のいずれかのアミノ酸配列において、1 もしくは数個のアミノ酸が欠失、置換もしくは付加されたアミノ酸配列を含み、c-Jun蛋白質と相互作用する蛋白質。

【請求項 26】

有効成分の蛋白質が配列番号 95～99 のいずれかのアミノ酸配列を含む請求項 25 記載の阻害剤。

【請求項 27】

蛋白質が以下の (a) 又は (b) の核酸から翻訳された蛋白質である請求項 25 記載の阻害剤。

(a) 配列番号 225～229 のいずれかの塩基配列を含む核酸。

(b) 配列番号 225～229 のいずれかの塩基配列からなる核酸とストリンジントな条件下でハイブリダイズし、かつ、c-Jun蛋白質と相互作用する蛋白質をコードする核酸。

【請求項 28】

核酸が配列番号 225～229 のいずれかの塩基配列を含む請求項 27 記載の阻害剤。

【請求項 29】

ベイトとプレイトを接触させ、接触により形成された複合体を検出することを含む、ベイトとプレイトの間の相互作用の検出方法であって、ベイトが、以下の (a) もしくは (b) の蛋白質、又は以下の (a') もしくは (b') の核酸から翻訳された蛋白質である前記方法。

(a) 配列番号 95～99 のいずれかのアミノ酸配列を含む蛋白質。

(b) 配列番号 95～99 のいずれかのアミノ酸配列において、1 もしくは数個のアミノ酸が欠失、置換もしくは付加されたアミノ酸配列を含み、c-Jun蛋白質と相互作用する蛋白質。

(a') 配列番号 225～229 のいずれかの塩基配列を含む核酸。

(b') 配列番号 225～229 のいずれかの塩基配列からなる核酸とストリンジェントな条件下でハイブリダイズし、かつ、c-Jun蛋白質と相互作用する蛋白質をコードする核酸。

【請求項 30】

蛋白質が配列番号 95～99 のいずれかのアミノ酸配列を含む請求項 29 記載の方法。

【請求項 31】

核酸が配列番号 225～229 のいずれかの塩基配列を含む請求項 29 記載の方法。

【請求項 32】

請求項 29～31 のいずれか 1 項に記載の方法によりベイトとプレイとの間の相互作用を検出する工程、及び、相互作用が検出されたプレイを選択する選択工程を含む、ベイトと相互作用するプレイのスクリーニング方法。

【請求項 33】

c-Jun蛋白質と相互作用する蛋白質と、c-Jun蛋白質との相互作用の阻害剤であって、以下の (a) 又は (b) の蛋白質を有効成分とする前記阻害剤。

(a) 配列番号 100～104 のいずれかのアミノ酸配列を含む蛋白質。

(b) 配列番号 100～104 のいずれかのアミノ酸配列において、1 もしくは数個のアミノ酸が欠失、置換もしくは付加されたアミノ酸配列を含み、c-Jun蛋白質と相互作用する蛋白質。

【請求項 34】

有効成分の蛋白質が配列番号 100～104 のいずれかのアミノ酸配列を含む請求項 33 記載の阻害剤。

【請求項 35】

蛋白質が以下の (a) 又は (b) の核酸から翻訳された蛋白質である請求項 33 記載の阻害剤。

(a) 配列番号 230～234 のいずれかの塩基配列を含む核酸。

(b) 配列番号 230～234 のいずれかの塩基配列からなる核酸とストリンジェントな条件下でハイブリダイズし、かつ、c-Jun蛋白質と相互作用する蛋白質をコードする核酸。

【請求項 36】

核酸が配列番号 230～234 のいずれかの塩基配列を含む請求項 35 記載の阻害剤。

【請求項 37】

ベイトとプレイとを接触させ、接触により形成された複合体を検出することを含む、ベイトとプレイとの間の相互作用の検出方法であって、ベイトが、以下の (a) もしくは (b) の蛋白質、又は以下の (a') もしくは (b') の核酸から翻訳された蛋白質である前記方法。

(a) 配列番号 100～104 のいずれかのアミノ酸配列を含む蛋白質。

(b) 配列番号 100～104 のいずれかのアミノ酸配列において、1 もしくは数個のアミノ酸が欠失、置換もしくは付加されたアミノ酸配列を含み、c-Jun蛋白質と相互作用する蛋白質。

(a') 配列番号 230～234 のいずれかの塩基配列を含む核酸。

(b') 配列番号 230～234 のいずれかの塩基配列からなる核酸とストリンジェントな条件下でハイブリダイズし、かつ、c-Jun蛋白質と相互作用する蛋白質をコードする核酸。

【請求項 38】

蛋白質が配列番号 100～104 のいずれかのアミノ酸配列を含む請求項 37 記載の方法。

【請求項 39】

核酸が配列番号 230～234 のいずれかの塩基配列を含む請求項 37 記載の方法。

【請求項 40】

請求項 37～39 のいずれか 1 項に記載の方法によりベイトとプレイとの間の相互作用を検出する工程、及び、相互作用が検出されたプレイを選択する選択工程を含む、ベイトと相互作用するプレイのスクリーニング方法。

【請求項 41】

c-Jun 蛋白質と相互作用する蛋白質と、c-Jun 蛋白質との相互作用の阻害剤であって、以下の (a) 又は (b) の蛋白質を有効成分とする前記阻害剤。

(a) 配列番号 105～108 のいずれかのアミノ酸配列を含む蛋白質。

(b) 配列番号 105～108 のいずれかのアミノ酸配列において、1 もしくは数個のアミノ酸が欠失、置換もしくは付加されたアミノ酸配列を含み、c-Jun 蛋白質と相互作用する蛋白質。

【請求項 42】

有効成分の蛋白質が配列番号 105～108 のいずれかのアミノ酸配列を含む請求項 41 記載の阻害剤。

【請求項 43】

蛋白質が以下の (a) 又は (b) の核酸から翻訳された蛋白質である請求項 41 記載の阻害剤。

(a) 配列番号 235～238 のいずれかの塩基配列を含む核酸。

(b) 配列番号 235～238 のいずれかの塩基配列からなる核酸とストリンジントな条件下でハイブリダイズし、かつ、c-Jun 蛋白質と相互作用する蛋白質をコードする核酸。

【請求項 44】

核酸が配列番号 235～238 のいずれかの塩基配列を含む請求項 43 記載の阻害剤。

【請求項 45】

ベイトとプレイとを接触させ、接触により形成された複合体を検出することを含む、ベイトとプレイとの間の相互作用の検出方法であって、ベイトが、以下の (a) もしくは (b) の蛋白質、又は以下の (a') もしくは (b') の核酸から翻訳された蛋白質である前記方法。

(a) 配列番号 105～108 のいずれかのアミノ酸配列を含む蛋白質。

(b) 配列番号 105～108 のいずれかのアミノ酸配列において、1 もしくは数個のアミノ酸が欠失、置換もしくは付加されたアミノ酸配列を含み、c-Jun 蛋白質と相互作用する蛋白質。

(a') 配列番号 235～238 のいずれかの塩基配列を含む核酸。

(b') 配列番号 235～238 のいずれかの塩基配列からなる核酸とストリンジントな条件下でハイブリダイズし、かつ、c-Jun 蛋白質と相互作用する蛋白質をコードする核酸。

【請求項 46】

蛋白質が配列番号 105～108 のいずれかのアミノ酸配列を含む請求項 45 記載の方法。

【請求項 47】

核酸が配列番号 235～238 のいずれかの塩基配列を含む請求項 45 記載の方法。

【請求項 48】

請求項 45～47 のいずれか 1 項に記載の方法によりベイトとプレイとの間の相互作用を検出する工程、及び、相互作用が検出されたプレイを選択する選択工程を含む、ベイトと相互作用するプレイのスクリーニング方法。

【請求項 49】

c-Jun 蛋白質と相互作用する蛋白質と、c-Jun 蛋白質との相互作用の阻害剤であって、以下の (a) 又は (b) の蛋白質を有効成分とする前記阻害剤。

(a) 配列番号 109～111 のいずれかのアミノ酸配列を含む蛋白質。

(b) 配列番号 109～111 のいずれかのアミノ酸配列において、1 もしくは数個のアミノ酸が欠失、置換もしくは付加されたアミノ酸配列を含み、c-Jun 蛋白質と相互作用す

る蛋白質。

【請求項 50】

有効成分の蛋白質が配列番号 109～111 のいずれかのアミノ酸配列を含む請求項 49 記載の阻害剤。

【請求項 51】

蛋白質が以下の (a) 又は (b) の核酸から翻訳された蛋白質である請求項 49 記載の阻害剤。

(a) 配列番号 239～241 のいずれかの塩基配列を含む核酸。

(b) 配列番号 239～241 のいずれかの塩基配列からなる核酸とストリンジェントな条件下でハイブリダイズし、かつ、c-Jun蛋白質と相互作用する蛋白質をコードする核酸。

【請求項 52】

核酸が配列番号 239～241 のいずれかの塩基配列を含む請求項 51 記載の阻害剤。

【請求項 53】

ベイトとプレイトとを接触させ、接触により形成された複合体を検出することを含む、ベイトとプレイトとの間の相互作用の検出方法であって、ベイトが、以下の (a) もしくは (b) の蛋白質、又は以下の (a') もしくは (b') の核酸から翻訳された蛋白質である前記方法。

(a) 配列番号 109～111 のいずれかのアミノ酸配列を含む蛋白質。

(b) 配列番号 109～111 のいずれかのアミノ酸配列において、1 もしくは数個のアミノ酸が欠失、置換もしくは付加されたアミノ酸配列を含み、c-Jun蛋白質と相互作用する蛋白質。

(a') 配列番号 239～241 のいずれかの塩基配列を含む核酸。

(b') 配列番号 239～241 のいずれかの塩基配列からなる核酸とストリンジェントな条件下でハイブリダイズし、かつ、c-Jun蛋白質と相互作用する蛋白質をコードする核酸。

【請求項 54】

蛋白質が配列番号 109～111 のいずれかのアミノ酸配列を含む請求項 53 記載の方法。

【請求項 55】

核酸が配列番号 239～241 のいずれかの塩基配列を含む請求項 53 記載の方法。

【請求項 56】

請求項 53～55 のいずれか 1 項に記載の方法によりベイトとプレイトとの間の相互作用を検出する工程、及び、相互作用が検出されたプレイトを選択する選択工程を含む、ベイトと相互作用するプレイトのスクリーニング方法。

【請求項 57】

c-Jun蛋白質と相互作用する蛋白質と、c-Jun蛋白質との相互作用の阻害剤であって、以下の (a) 又は (b) の蛋白質を有効成分とする前記阻害剤。

(a) 配列番号 112 もしくは 113 のアミノ酸配列を含む蛋白質。

(b) 配列番号 112 もしくは 113 のアミノ酸配列において、1 もしくは数個のアミノ酸が欠失、置換もしくは付加されたアミノ酸配列を含み、c-Jun蛋白質と相互作用する蛋白質。

【請求項 58】

有効成分の蛋白質が配列番号 112 又は 113 のアミノ酸配列を含む請求項 57 記載の阻害剤。

【請求項 59】

蛋白質が以下の (a) 又は (b) の核酸から翻訳された蛋白質である請求項 57 記載の阻害剤。

(a) 配列番号 242 もしくは 243 の塩基配列を含む核酸。

(b) 配列番号 242 もしくは 243 の塩基配列からなる核酸とストリンジェントな条件

下でハイブリダイズし、かつ、c-Jun蛋白質と相互作用する蛋白質をコードする核酸。

【請求項 60】

核酸が配列番号 242 又は 243 の塩基配列を含む請求項 59 記載の阻害剤。

【請求項 61】

ベイトとプレイとを接触させ、接触により形成された複合体を検出することを含む、ベイトとプレイとの間の相互作用の検出方法であって、ベイトが、以下の (a) もしくは (b) の蛋白質、又は以下の (a') もしくは (b') の核酸から翻訳された蛋白質である前記方法。

(a) 配列番号 112 もしくは 113 のアミノ酸配列を含む蛋白質。

(b) 配列番号 112 もしくは 113 のアミノ酸配列において、1 もしくは数個のアミノ酸が欠失、置換もしくは付加されたアミノ酸配列を含み、c-Jun蛋白質と相互作用する蛋白質。

(a') 配列番号 242 もしくは 243 の塩基配列を含む核酸。

(b') 配列番号 242 もしくは 243 の塩基配列からなる核酸とストリンジェントな条件下でハイブリダイズし、かつ、c-Jun蛋白質と相互作用する蛋白質をコードする核酸。

【請求項 62】

蛋白質が配列番号 112 又は 113 のアミノ酸配列を含む請求項 61 記載の方法。

【請求項 63】

核酸が配列番号 242 又は 243 の塩基配列を含む請求項 61 記載の方法。

【請求項 64】

請求項 61～63 のいずれか 1 項に記載の方法によりベイトとプレイとの間の相互作用を検出する工程、及び、相互作用が検出されたプレイを選択する選択工程を含む、ベイトと相互作用するプレイのスクリーニング方法。

【請求項 65】

c-Jun蛋白質と相互作用する蛋白質と、c-Jun蛋白質との相互作用の阻害剤であって、以下の (a) 又は (b) の蛋白質を有効成分とする前記阻害剤。

(a) 配列番号 114 もしくは 115 のアミノ酸配列を含む蛋白質。

(b) 配列番号 114 もしくは 115 のアミノ酸配列において、1 もしくは数個のアミノ酸が欠失、置換もしくは付加されたアミノ酸配列を含み、c-Jun蛋白質と相互作用する蛋白質。

【請求項 66】

有効成分の蛋白質が配列番号 115 のアミノ酸配列を含む請求項 65 記載の阻害剤。

【請求項 67】

蛋白質が以下の (a) 又は (b) の核酸から翻訳された蛋白質である請求項 65 記載の阻害剤。

(a) 配列番号 244 もしくは 245 の塩基配列を含む核酸。

(b) 配列番号 244 もしくは 245 の塩基配列からなる核酸とストリンジェントな条件下でハイブリダイズし、かつ、c-Jun蛋白質と相互作用する蛋白質をコードする核酸。

【請求項 68】

核酸が配列番号 244 又は 245 の塩基配列を含む請求項 67 記載の阻害剤。

【請求項 69】

ベイトとプレイとを接触させ、接触により形成された複合体を検出することを含む、ベイトとプレイとの間の相互作用の検出方法であって、ベイトが、以下の (a) もしくは (b) の蛋白質、又は以下の (a') もしくは (b') の核酸から翻訳された蛋白質である前記方法。

(a) 配列番号 114 もしくは 115 のアミノ酸配列を含む蛋白質。

(b) 配列番号 114 もしくは 115 のアミノ酸配列において、1 もしくは数個のアミノ酸が欠失、置換もしくは付加されたアミノ酸配列を含み、c-Jun蛋白質と相互作用する蛋白質。

(a') 配列番号 244 もしくは 245 の塩基配列を含む核酸。

(b') 配列番号 244 もしくは 245 の塩基配列からなる核酸とストリンジェントな条件下でハイブリダイズし、かつ、c-Jun 蛋白質と相互作用する蛋白質をコードする核酸。

【請求項 70】

蛋白質が配列番号 114 又は 115 のアミノ酸配列を含む請求項 69 記載の方法。

【請求項 71】

核酸が配列番号 244 又は 245 の塩基配列を含む請求項 69 記載の方法。

【請求項 72】

請求項 69～71 のいずれか 1 項に記載の方法によりベイトとプレイとの間の相互作用を検出する工程、及び、相互作用が検出されたプレイを選択する選択工程を含む、ベイトと相互作用するプレイのスクリーニング方法。

【請求項 73】

c-Jun 蛋白質と相互作用する蛋白質と、c-Jun 蛋白質との相互作用の阻害剤であって、以下の (a) 又は (b) の蛋白質を有効成分とする前記阻害剤。

(a) 配列番号 116 もしくは 117 のアミノ酸配列を含む蛋白質。

(b) 配列番号 116 もしくは 117 のアミノ酸配列において、1 もしくは数個のアミノ酸が欠失、置換もしくは付加されたアミノ酸配列を含み、c-Jun 蛋白質と相互作用する蛋白質。

【請求項 74】

有効成分の蛋白質が配列番号 116 又は 117 のアミノ酸配列を含む請求項 73 記載の阻害剤。

【請求項 75】

蛋白質が以下の (a) 又は (b) の核酸から翻訳された蛋白質である請求項 73 記載の阻害剤。

(a) 配列番号 246 もしくは 247 の塩基配列を含む核酸。

(b) 配列番号 246 もしくは 247 の塩基配列からなる核酸とストリンジェントな条件下でハイブリダイズし、かつ、c-Jun 蛋白質と相互作用する蛋白質をコードする核酸。

【請求項 76】

核酸が配列番号 246 又は 247 の塩基配列を含む請求項 75 記載の阻害剤。

【請求項 77】

ベイトとプレイとを接触させ、接触により形成された複合体を検出することを含む、ベイトとプレイとの間の相互作用の検出方法であって、ベイトが、以下の (a) もしくは (b) の蛋白質、又は以下の (a') もしくは (b') の核酸から翻訳された蛋白質である前記方法。

(a) 配列番号 116 もしくは 117 のアミノ酸配列を含む蛋白質。

(b) 配列番号 116 もしくは 117 のアミノ酸配列において、1 もしくは数個のアミノ酸が欠失、置換もしくは付加されたアミノ酸配列を含み、c-Jun 蛋白質と相互作用する蛋白質。

(a') 配列番号 246 もしくは 247 の塩基配列を含む核酸。

(b') 配列番号 246 もしくは 247 の塩基配列からなる核酸とストリンジェントな条件下でハイブリダイズし、かつ、c-Jun 蛋白質と相互作用する蛋白質をコードする核酸。

【請求項 78】

蛋白質が配列番号 116 又は 117 のアミノ酸配列を含む請求項 77 記載の方法。

【請求項 79】

核酸が配列番号 246 又は 247 の塩基配列を含む請求項 77 記載の方法。

【請求項 80】

請求項 77～79 のいずれか 1 項に記載の方法によりベイトとプレイとの間の相互作用を検出する工程、及び、相互作用が検出されたプレイを選択する選択工程を含む、ベイトと相互作用するプレイのスクリーニング方法。

【請求項 81】

c-Jun 蛋白質と相互作用する蛋白質と、c-Jun 蛋白質との相互作用の阻害剤であって、以下

の (a) 又は (b) の蛋白質を有効成分とする前記阻害剤。

(a) 配列番号 118 もしくは 119 のアミノ酸配列を含む蛋白質。

(b) 配列番号 118 もしくは 119 のアミノ酸配列において、1 もしくは数個のアミノ酸が欠失、置換もしくは付加されたアミノ酸配列を含み、c-Jun蛋白質と相互作用する蛋白質。

【請求項 82】

有効成分の蛋白質が配列番号 118 又は 119 のアミノ酸配列を含む請求項 81 記載の阻害剤。

【請求項 83】

蛋白質が以下の (a) 又は (b) の核酸から翻訳された蛋白質である請求項 81 記載の阻害剤。

(a) 配列番号 248 もしくは 249 の塩基配列を含む核酸。

(b) 配列番号 248 もしくは 249 の塩基配列からなる核酸とストリンジントな条件下でハイブリダイズし、かつ、c-Jun蛋白質と相互作用する蛋白質をコードする核酸。

【請求項 84】

核酸が配列番号 248 又は 249 の塩基配列を含む請求項 83 記載の阻害剤。

【請求項 85】

ベイトとプレイトを接触させ、接触により形成された複合体を検出することを含む、ベイトとプレイトの間の相互作用の検出方法であって、ベイトが、以下の (a) もしくは (b) の蛋白質、又は以下の (a') もしくは (b') の核酸から翻訳された蛋白質である前記方法。

(a) 配列番号 118 もしくは 119 のアミノ酸配列を含む蛋白質。

(b) 配列番号 118 もしくは 119 のアミノ酸配列において、1 もしくは数個のアミノ酸が欠失、置換もしくは付加されたアミノ酸配列を含み、c-Jun蛋白質と相互作用する蛋白質。

(a') 配列番号 248 もしくは 249 の塩基配列を含む核酸。

(b') 配列番号 248 もしくは 249 の塩基配列からなる核酸とストリンジントな条件下でハイブリダイズし、かつ、c-Jun蛋白質と相互作用する蛋白質をコードする核酸。

【請求項 86】

蛋白質が配列番号 118 又は 119 のアミノ酸配列を含む請求項 85 記載の方法。

【請求項 87】

核酸が配列番号 248 又は 249 の塩基配列を含む請求項 85 記載の方法。

【請求項 88】

請求項 85～88 のいずれか 1 項に記載の方法によりベイトとプレイトの間の相互作用を検出する工程、及び、相互作用が検出されたプレイトを選択する選択工程を含む、ベイトと相互作用するプレイトのスクリーニング方法。

【請求項 89】

c-Jun蛋白質と相互作用する蛋白質と、c-Jun蛋白質との相互作用の阻害剤であって、以下の (a) 又は (b) の蛋白質を有効成分とする前記阻害剤。

(a) 配列番号 120 もしくは 121 のアミノ酸配列を含む蛋白質。

(b) 配列番号 120 もしくは 121 のアミノ酸配列において、1 もしくは数個のアミノ酸が欠失、置換もしくは付加されたアミノ酸配列を含み、c-Jun蛋白質と相互作用する蛋白質。

【請求項 90】

有効成分の蛋白質が配列番号 120 又は 121 のアミノ酸配列を含む請求項 89 記載の阻害剤。

【請求項 91】

蛋白質が以下の (a) 又は (b) の核酸から翻訳された蛋白質である請求項 89 記載の阻害剤。

(a) 配列番号 250 もしくは 251 の塩基配列を含む核酸。

(b) 配列番号 250 もしくは 251 の塩基配列からなる核酸とストリンジェントな条件下でハイブリダイズし、かつ、c-Jun 蛋白質と相互作用する蛋白質をコードする核酸。

【請求項 92】

核酸が配列番号 250 又は 251 の塩基配列を含む請求項 91 記載の阻害剤。

【請求項 93】

ベイトとプレイトとを接触させ、接触により形成された複合体を検出することを含む、ベイトとプレイトとの間の相互作用の検出方法であって、ベイトが、以下の (a) もしくは (b) の蛋白質、又は以下の (a') もしくは (b') の核酸から翻訳された蛋白質である前記方法。

(a) 配列番号 120 もしくは 121 のアミノ酸配列を含む蛋白質。

(b) 配列番号 120 もしくは 121 のアミノ酸配列において、1 もしくは数個のアミノ酸が欠失、置換もしくは付加されたアミノ酸配列を含み、c-Jun 蛋白質と相互作用する蛋白質。

(a') 配列番号 250 もしくは 251 の塩基配列を含む核酸。

(b') 配列番号 250 もしくは 251 の塩基配列からなる核酸とストリンジェントな条件下でハイブリダイズし、かつ、c-Jun 蛋白質と相互作用する蛋白質をコードする核酸。

【請求項 94】

蛋白質が配列番号 120 又は 121 のアミノ酸配列を含む請求項 93 記載の方法。

【請求項 95】

核酸が配列番号 250 又は 251 の塩基配列を含む請求項 93 記載の方法。

【請求項 96】

請求項 93～95 のいずれか 1 項に記載の方法によりベイトとプレイトとの間の相互作用を検出する工程、及び、相互作用が検出されたプレイトを選択する選択工程を含む、ベイトと相互作用するプレイトのスクリーニング方法。

【請求項 97】

c-Jun 蛋白質と相互作用する蛋白質と、c-Jun 蛋白質との相互作用の阻害剤であって、以下の (a) 又は (b) の蛋白質を有効成分とする前記阻害剤。

(a) 配列番号 122 もしくは 123 のアミノ酸配列を含む蛋白質。

(b) 配列番号 122 もしくは 123 のアミノ酸配列において、1 もしくは数個のアミノ酸が欠失、置換もしくは付加されたアミノ酸配列を含み、c-Jun 蛋白質と相互作用する蛋白質。

【請求項 98】

有効成分の蛋白質が配列番号 122 又は 123 のアミノ酸配列を含む請求項 97 記載の阻害剤。

【請求項 99】

蛋白質が以下の (a) 又は (b) の核酸から翻訳された蛋白質である請求項 97 記載の阻害剤。

(a) 配列番号 252 もしくは 253 の塩基配列を含む核酸。

(b) 配列番号 252 もしくは 253 の塩基配列からなる核酸とストリンジェントな条件下でハイブリダイズし、かつ、c-Jun 蛋白質と相互作用する蛋白質をコードする核酸。

【請求項 100】

核酸が配列番号 252 又は 253 の塩基配列を含む請求項 99 記載の阻害剤。

【請求項 101】

ベイトとプレイトとを接触させ、接触により形成された複合体を検出することを含む、ベイトとプレイトとの間の相互作用の検出方法であって、ベイトが、以下の (a) もしくは (b) の蛋白質、又は以下の (a') もしくは (b') の核酸から翻訳された蛋白質である前記方法。

(a) 配列番号 122 もしくは 123 のアミノ酸配列を含む蛋白質。

(b) 配列番号 122 もしくは 123 のアミノ酸配列において、1 もしくは数個のアミノ酸が欠失、置換もしくは付加されたアミノ酸配列を含み、c-Jun 蛋白質と相互作用する蛋白質。

白質。

(a') 配列番号 252 もしくは 253 の塩基配列を含む核酸。

(b') 配列番号 252 もしくは 253 の塩基配列からなる核酸とストリンジントな条件下でハイブリダイズし、かつ、c-Jun 蛋白質と相互作用する蛋白質をコードする核酸。

【請求項 102】

蛋白質が配列番号 122 又は 123 のアミノ酸配列を含む請求項 101 記載の方法。

【請求項 103】

核酸が配列番号 252 又は 253 の塩基配列を含む請求項 101 記載の方法。

【請求項 104】

請求項 101～103 のいずれか 1 項に記載の方法によりベイトとプレイとの間の相互作用を検出する工程、及び、相互作用が検出されたプレイを選択する選択工程を含む、ベイトと相互作用するプレイのスクリーニング方法。

【請求項 105】

c-Jun 蛋白質と相互作用する蛋白質と、c-Jun 蛋白質との相互作用の阻害剤であって、以下の (a) 又は (b) の蛋白質を有効成分とする前記阻害剤。

(a) 配列番号 124 もしくは 125 のアミノ酸配列を含む蛋白質。

(b) 配列番号 124 もしくは 125 のアミノ酸配列において、1 もしくは数個のアミノ酸が欠失、置換もしくは付加されたアミノ酸配列を含み、c-Jun 蛋白質と相互作用する蛋白質。

【請求項 106】

有効成分の蛋白質が配列番号 124 又は 125 のアミノ酸配列を含む請求項 105 記載の阻害剤。

【請求項 107】

蛋白質が以下の (a) 又は (b) の核酸から翻訳された蛋白質である請求項 105 記載の阻害剤。

(a) 配列番号 254 もしくは 255 の塩基配列を含む核酸。

(b) 配列番号 254 もしくは 255 の塩基配列からなる核酸とストリンジントな条件下でハイブリダイズし、かつ、c-Jun 蛋白質と相互作用する蛋白質をコードする核酸。

【請求項 108】

核酸が配列番号 254 又は 255 の塩基配列を含む請求項 107 記載の阻害剤。

【請求項 109】

ベイトとプレイとを接触させ、接触により形成された複合体を検出することを含む、ベイトとプレイとの間の相互作用の検出方法であって、ベイトが、以下の (a) もしくは (b) の蛋白質、又は以下の (a') もしくは (b') の核酸から翻訳された蛋白質である前記方法。

(a) 配列番号 124 もしくは 125 のアミノ酸配列を含む蛋白質。

(b) 配列番号 124 もしくは 125 のアミノ酸配列において、1 もしくは数個のアミノ酸が欠失、置換もしくは付加されたアミノ酸配列を含み、c-Jun 蛋白質と相互作用する蛋白質。

(a') 配列番号 254 もしくは 255 の塩基配列を含む核酸。

(b') 配列番号 254 もしくは 255 の塩基配列からなる核酸とストリンジントな条件下でハイブリダイズし、かつ、c-Jun 蛋白質と相互作用する蛋白質をコードする核酸。

【請求項 110】

蛋白質が配列番号 124 又は 125 のアミノ酸配列を含む請求項 109 記載の方法。

【請求項 111】

核酸が配列番号 254 又は 255 の塩基配列を含む請求項 109 記載の方法。

【請求項 112】

請求項 109～111 のいずれか 1 項に記載の方法によりベイトとプレイとの間の相互作用を検出する工程、及び、相互作用が検出されたプレイを選択する選択工程を含む、ベイトと相互作用するプレイのスクリーニング方法。

【書類名】明細書

【発明の名称】c-Jun蛋白質と複合体を形成する蛋白質、及び、それをコードする核酸、ならびに、それらの利用方法

【技術分野】

【0001】

本発明は、c-Junと相互作用する蛋白質及びそれを利用した阻害剤、ならびに、相互作用の検出方法及びスクリーニング方法に関する。

【背景技術】

【0002】

現在、多様な生物のゲノムの塩基配列が解読されようとしている。ゲノムシーケンスの研究では、第2幕のポストシーケンスの研究として、解読したゲノム情報からその意味を解析する研究、すなわち、遺伝子や蛋白質の構造や機能解析(非特許文献1、非特許文献2)、および蛋白質間、核酸-蛋白質間相互作用解析などが期待されている(非特許文献3、非特許文献4)。

【0003】

以上のような技術を駆使したポストゲノム機能解析によって、蛋白質間および蛋白質-核酸間などの相互作用ネットワーク解析から公知の蛋白質の新たな機能やこれまで知られていなかった新規の蛋白質などの重要な生体酵素の発見による医薬品の創製などが期待されている。

【0004】

蛋白質間相互作用の検出方法として、これまで免疫沈降(非特許文献5)、GST融合蛋白質によるプルダウン・アッセイ(非特許文献6)、TAP法(非特許文献7)、酵母ツーハイブリッド法(非特許文献8)などが知られている。一方、進化分子工学のツールとして誕生した「遺伝子(遺伝子型)と蛋白質(表現型)の対応付け」を応用して、ポストゲノム機能解析における蛋白質間相互作用を網羅的に解析する方法として、in vitroウイルス法(非特許文献9、非特許文献10、特許文献1、特許文献2)、STABLE法(非特許文献11)、ファージディスプレイ法(非特許文献12)、リボソーム・ディスプレイ法(非特許文献13、特許文献3)、mRNA-ペプチドヒュージョン(mRNAディスプレイ)法(非特許文献14)などである。

【0005】

さらに、表面プラズモン共鳴法、蛍光共鳴エネルギー移動法、蛍光偏光解消法、エバネッセント場イメージング法、蛍光相関分光法、蛍光イメージング法、固相酵素免疫検定法などが知られている。また、ピューロマイシン等の核酸誘導体を用いて翻訳系中で蛋白質のC末端を修飾する方法(特許文献4、特許文献5)を先に提案している。これらの方法は、従来の化学修飾法や蛍光蛋白質融合法に比べて、蛋白質の機能を損ないにくい等の利点がある。

【0006】

生命科学の領域ではヒトゲノムの配列解析が終了し、ゲノム研究は遺伝子の機能解析のポストゲノム時代に突入し、網羅的なゲノム機能解析による創薬などが期待されている。これまで単独で研究されていた遺伝子や蛋白質を網羅的に解析できる手法、たとえば、創薬のターゲット蛋白質である転写制御因子の種類のコファクターなどを一度に解析する手法などが所望されている。転写制御因子としては、c-Fos/c-Jun蛋白質がよく知られている。

【0007】

c-fos遺伝子は、Bohmannらにより、トリ肉腫ウイルス17のもつ癌遺伝子であるv-jun(後に、これはニワトリのゲノム由来のもので、多くの種に保存されていることが分かった)と80%以上のアミノ酸配列の相同性をもつヒトホモログとして単離された(非特許文献15)。c-junは、典型的な極初期遺伝子(immediate early gene)として、多くの細胞種で増殖刺激に伴って検出される転写制御因子である。また、既知のファミリー遺伝子として、junB、junDが知られている。Hilbergらがジーンターゲットイングによりヌル(null)

変異マウスを作製し解析を行ったところ、c-jun欠損マウスでは肝臓形成の異常など示し、胎生致死となることが確認された。これによりc-jun遺伝子の肝臓形成への根源的な関与が示された（非特許文献16）。

【0008】

c-Junは、N末端側に転写をコントロールするトランス作用(trans-activation)ドメイン、C末端側にホモ・ヘテロダイマーを形成し、DNAエレメントに結合するbZIPドメインをもち、それぞれ多くの因子と相互作用することが知られている（非特許文献17）。最近になり、ツーハイブリット法をもちいたスクリーニングにより、c-Jun/c-Fosの複合体に対し、クロマチンリモデリング因子SWI/SNFのサブユニットであるBAF60aが相互作用することが明らかになり（非特許文献18）、c-Junによる遺伝子の発現制御は、単純な転写制御モデルではなく、クロマチンの構造変化などを介した複雑なメカニズムによるものであることが明らかにされつつある。c-Junは相互作用する因子の数が多く、この複雑な機構を維持する上で、蛋白質間相互作用ネットワークのハブとして重要な働きを担っている可能性は高い。また、クロマチン制御は発生・分化など、細胞活動の根源にかかわる機構であるため、癌を始め、様々な疾患とも関連性があり、c-Junと相互作用する因子群の網羅的解析は、基礎研究のみならず、創薬の面からも重大なインパクトがあると考えられる。しかしながら、ツーハイブリッド法のような1:1の分子解析手法では、大変な労力と時間を要し、現実的ではない。

【非特許文献1】 Saegusa A. Nature 401, 6751 (1999)

【非特許文献2】 Dalton R, Abbott A. Nature 402, 6763 (1999)

【非特許文献3】 宮本悦子、柳川弘志 (2000) シリーズ・ポストシークエンスのゲノム科学3: プロテオミクス, pp.136-145

【非特許文献4】 宮本悦子、柳川弘志 (2001) 蛋白質・核酸・酵素、46(2), pp.138-147)

【非特許文献5】 Xiong et al. 1993 Nature 366, 701-704

【非特許文献6】 Kaelin, et al. 1991 Cell 64, 521-532

【非特許文献7】 Guillaume Rigaut, et al., Nature biotechnology 17, 1030 (1999)

【非特許文献8】 Fields S, Song O. Nature 340, 245 (1989)

【非特許文献9】 Miyamoto-Sato E, et al. Viva Origino 25, 35 (1997)

【非特許文献10】 Nemoto N, et al. FEBS Lett. 414, 405 (1997)

【特許文献1】 国際公開第WO98/16636号パンフレット

【特許文献2】 国際公開第WO02/46395号パンフレット

【非特許文献11】 Doi N, Yanagawa H. FEBS Lett. 457, 227 (1999)

【非特許文献12】 Smith G.P. Science 228, 1315 (1985)

【非特許文献13】 Mattheakis, L.C. et al. (1994) Proc. Natl. Acad. Sci. USA 91, 9022-9026

【特許文献3】 国際公開第WO95/11922号パンフレット

【非特許文献14】 Roberts R.W, Szostak J.W. (1997) Proc. Natl. Acad. Sci. US A 94, 12297

【特許文献4】 米国特許第6, 228, 994号明細書

【特許文献5】 国際公開第WO02/48347号パンフレット

【非特許文献15】 Bohmann, D.; Bos, T. J.; Admon, A.; Nishimura, T.; Vogt, P. K.; Tjian, R. Science 238: 1386-1392, 1987.

【非特許文献16】 Hilberg, F.; Aguzzi, A.; Howells, N.; Wagner, E. F. Nature 365: 179-181, 1993.

【非特許文献17】 Chinenov Y, Kerppola TK. Oncogene. 20 : 2438-2452, 2001.

【非特許文献18】 Ito T, Yamauchi M, Nishina M, Yamamichi N, Mizutani T, Ui M, Murakami M, Iba H. J Biol Chem. 276, 2852-2857, 2001

【発明の開示】

【発明が解決しようとする課題】**【0009】**

本発明は、転写制御因子として良く知られているc-Jun蛋白質をターゲット蛋白として、c-Junと相互作用する複合体を提供することを課題とする。

【0010】

本発明者らは、それに代わる1:多分子解析法である網羅的解析手法として、上述のin vitroウイルス法を土台とし、これまでに研究を重ねてきたピューロマイシンテクノロジーと命名した二つの技術、in vitroウイルス(IVV)の共翻訳スクリーニングおよびC末端ラベル化法(米国特許第6228994号、WO 02/48347)を用いて、c-Junをベイトとして、マウス脳のcDNAライブラリーから転写制御因子複合体解析を網羅的に行い、これまで知られていなかった蛋白質、あるいは蛋白質としては公知であったが、c-Jun蛋白質と複合体を形成することは知られていなかった蛋白質などを解析することを試みた。ここで複合体を形成するとは、c-Jun蛋白質やと直接又は間接的な相互作用がある蛋白質である。

【0011】

本発明の課題は、c-Junと相互作用する蛋白質ならびにそれを利用した阻害剤、ならびに、相互作用の検出方法及びスクリーニング方法を提供することである。

【課題を解決するための手段】**【0012】**

本発明者らは、IVVを用いた共翻訳スクリーニングにより、c-Junと相互作用する新規蛋白質を見出すとともに、既知の蛋白質がc-Junと相互作用することを見出し、本発明を完成した。本発明は、以下のものを提供する。

【0013】

(1) c-Jun蛋白質と相互作用する蛋白質と、c-Jun蛋白質との相互作用の阻害剤であって、以下の(a)又は(b)の蛋白質を有効成分とする前記阻害剤。

(a) 配列番号1～69のいずれかのアミノ酸配列を含む蛋白質。

(b) 配列番号1～69のいずれかのアミノ酸配列において、1もしくは数個のアミノ酸が欠失、置換もしくは付加されたアミノ酸配列を含み、c-Jun蛋白質と相互作用する蛋白質。

【0014】

(2) 有効成分の蛋白質が配列番号1～69のいずれかのアミノ酸配列を含む(2)記載の阻害剤。

【0015】

(3) 蛋白質が以下の(a)又は(b)の核酸から翻訳された蛋白質である(2)記載の阻害剤。

(a) 配列番号126～199のいずれかの塩基配列を含む核酸。

(b) 配列番号126～199のいずれかの塩基配列からなる核酸とストリンジェントな条件下でハイブリダイズし、かつ、c-Jun蛋白質と相互作用する蛋白質をコードする核酸。

【0016】

(4) 核酸が配列番号126～199のいずれかの塩基配列を含む(3)記載の阻害剤。

【0017】

(5) ベイトとプレイとを接触させ、接触により形成された複合体を検出することを含む、ベイトとプレイとの間の相互作用の検出方法であって、ベイトが、以下の(a)もしくは(b)の蛋白質、又は以下の(a')もしくは(b')の核酸から翻訳された蛋白質である前記方法。

(a) 配列番号1～69のいずれかのアミノ酸配列を含む蛋白質。

(b) 配列番号1～69のいずれかのアミノ酸配列において、1もしくは数個のアミノ酸が欠失、置換もしくは付加されたアミノ酸配列を含み、c-Jun蛋白質と相互作用する蛋白質。

(a') 配列番号 126~199 のいずれかの塩基配列を含む核酸。

(b') 配列番号 126~199 のいずれかの塩基配列からなる核酸とストリンジェントな条件下でハイブリダイズし、かつ、c-Jun蛋白質と相互作用する蛋白質をコードする核酸。

【0018】

(6) 蛋白質が配列番号 1~69 のいずれかのアミノ酸配列を含む (5) 記載の方法。

【0019】

(7) 核酸が配列番号 126~199 のいずれかの塩基配列を含む (5) 記載の方法。

【0020】

(8) (5)~(7) のいずれか 1 項に記載の方法によりベイトとプレイとの間の相互作用を検出する工程、及び、相互作用が検出されたプレイを選択する選択工程を含む、ベイトと相互作用するプレイのスクリーニング方法。

【0021】

(9) c-Jun蛋白質と相互作用する蛋白質と、c-Jun蛋白質との相互作用の阻害剤であって、以下の (a) 又は (b) の蛋白質を有効成分とする前記阻害剤。

(a) 配列番号 70~87 のいずれかのアミノ酸配列を含む蛋白質。

(b) 配列番号 70~87 のいずれかのアミノ酸配列において、1 もしくは数個のアミノ酸が欠失、置換もしくは付加されたアミノ酸配列を含み、c-Jun蛋白質と相互作用する蛋白質。

【0022】

(10) 有効成分の蛋白質が配列番号 70~87 のいずれかのアミノ酸配列を含む (9) 記載の阻害剤。

【0023】

(11) 蛋白質が以下の (a) 又は (b) の核酸から翻訳された蛋白質である (9) 記載の阻害剤。

(a) 配列番号 200~217 のいずれかの塩基配列を含む核酸。

(b) 配列番号 200~217 のいずれかの塩基配列からなる核酸とストリンジェントな条件下でハイブリダイズし、かつ、c-Jun蛋白質と相互作用する蛋白質をコードする核酸。

【0024】

(12) 核酸が配列番号 200~217 のいずれかの塩基配列を含む (11) 記載の阻害剤。

【0025】

(13) ベイトとプレイとを接触させ、接触により形成された複合体を検出することを含む、ベイトとプレイとの間の相互作用の検出方法であって、ベイトが、以下の (a) もしくは (b) の蛋白質、又は以下の (a') もしくは (b') の核酸から翻訳された蛋白質である前記方法。

(a) 配列番号 70~87 のいずれかのアミノ酸配列を含む蛋白質。

(b) 配列番号 70~87 のいずれかのアミノ酸配列において、1 もしくは数個のアミノ酸が欠失、置換もしくは付加されたアミノ酸配列を含み、c-Jun蛋白質と相互作用する蛋白質。

(a') 配列番号 200~217 のいずれかの塩基配列を含む核酸。

(b') 配列番号 200~217 のいずれかの塩基配列からなる核酸とストリンジェントな条件下でハイブリダイズし、かつ、c-Jun蛋白質と相互作用する蛋白質をコードする核酸。

【0026】

(14) 蛋白質が配列番号 70~87 のいずれかのアミノ酸配列を含む (13) 記載の方法。

【0027】

(15) 核酸が配列番号200～217のいずれかの塩基配列を含む(13)記載の方法。

【0028】

(16) (13)～(15)のいずれか1項に記載の方法によりベイトとプレイとの間の相互作用を検出する工程、及び、相互作用が検出されたプレイを選択する選択工程を含む、ベイトと相互作用するプレイのスクリーニング方法。

【0029】

(17) c-Jun蛋白質と相互作用する蛋白質と、c-Jun蛋白質との相互作用の阻害剤であって、以下の(a)又は(b)の蛋白質を有効成分とする前記阻害剤。

(a) 配列番号88～94のいずれかのアミノ酸配列を含む蛋白質。

(b) 配列番号88～94のいずれかのアミノ酸配列において、1もしくは数個のアミノ酸が欠失、置換もしくは付加されたアミノ酸配列を含み、c-Jun蛋白質と相互作用する蛋白質。

【0030】

(18) 有効成分の蛋白質が配列番号88～94のいずれかのアミノ酸配列を含む(17)記載の阻害剤。

【0031】

(19) 蛋白質が以下の(a)又は(b)の核酸から翻訳された蛋白質である(17)記載の阻害剤。

(a) 配列番号218～224のいずれかの塩基配列を含む核酸。

(b) 配列番号218～224のいずれかの塩基配列からなる核酸とストリンジェントな条件下でハイブリダイズし、かつ、c-Jun蛋白質と相互作用する蛋白質をコードする核酸。

【0032】

(20) 核酸が配列番号218～224のいずれかの塩基配列を含む(19)記載の阻害剤。

【0033】

(21) ベイトとプレイとを接触させ、接触により形成された複合体を検出することを含む、ベイトとプレイとの間の相互作用の検出方法であって、ベイトが、以下の(a)もしくは(b)の蛋白質、又は以下の(a')もしくは(b')の核酸から翻訳された蛋白質である前記方法。

(a) 配列番号88～94のいずれかのアミノ酸配列を含む蛋白質。

(b) 配列番号88～94のいずれかのアミノ酸配列において、1もしくは数個のアミノ酸が欠失、置換もしくは付加されたアミノ酸配列を含み、c-Jun蛋白質と相互作用する蛋白質。

(a') 配列番号218～224のいずれかの塩基配列を含む核酸。

(b') 配列番号218～224のいずれかの塩基配列からなる核酸とストリンジェントな条件下でハイブリダイズし、かつ、c-Jun蛋白質と相互作用する蛋白質をコードする核酸。

【0034】

(22) 蛋白質が配列番号88～94のいずれかのアミノ酸配列を含む(21)記載の方法。

【0035】

(23) 核酸が配列番号218～224のいずれかの塩基配列を含む(21)記載の方法。

【0036】

(24) (21)～(23)のいずれか1項に記載の方法によりベイトとプレイとの間の相互作用を検出する工程、及び、相互作用が検出されたプレイを選択する選択工程を含む、ベイトと相互作用するプレイのスクリーニング方法。

【0037】

(25) c-Jun蛋白質と相互作用する蛋白質と、c-Jun蛋白質との相互作用の阻害剤であって、以下の(a)又は(b)の蛋白質を有効成分とする前記阻害剤。

(a) 配列番号95～99のいずれかのアミノ酸配列を含む蛋白質。

(b) 配列番号95～99のいずれかのアミノ酸配列において、1もしくは数個のアミノ酸が欠失、置換もしくは付加されたアミノ酸配列を含み、c-Jun蛋白質と相互作用する蛋白質。

【0038】

(26) 有効成分の蛋白質が配列番号95～99のいずれかのアミノ酸配列を含む(25)記載の阻害剤。

【0039】

(27) 蛋白質が以下の(a)又は(b)の核酸から翻訳された蛋白質である(25)記載の阻害剤。

(a) 配列番号225～229のいずれかの塩基配列を含む核酸。

(b) 配列番号225～229のいずれかの塩基配列からなる核酸とストリンジェントな条件下でハイブリダイズし、かつ、c-Jun蛋白質と相互作用する蛋白質をコードする核酸。

【0040】

(28) 核酸が配列番号225～229のいずれかの塩基配列を含む(27)記載の阻害剤。

【0041】

(29) ベイトとプレイとを接触させ、接触により形成された複合体を検出することを含む、ベイトとプレイとの間の相互作用の検出方法であって、ベイトが、以下の(a)もしくは(b)の蛋白質、又は以下の(a')もしくは(b')の核酸から翻訳された蛋白質である前記方法。

(a) 配列番号95～99のいずれかのアミノ酸配列を含む蛋白質。

(b) 配列番号95～99のいずれかのアミノ酸配列において、1もしくは数個のアミノ酸が欠失、置換もしくは付加されたアミノ酸配列を含み、c-Jun蛋白質と相互作用する蛋白質。

(a') 配列番号225～229のいずれかの塩基配列を含む核酸。

(b') 配列番号225～229のいずれかの塩基配列からなる核酸とストリンジェントな条件下でハイブリダイズし、かつ、c-Jun蛋白質と相互作用する蛋白質をコードする核酸。

【0042】

(30) 蛋白質が配列番号95～99のいずれかのアミノ酸配列を含む(29)記載の方法。

【0043】

(31) 核酸が配列番号225～229のいずれかの塩基配列を含む(29)記載の方法。

【0044】

(32) (29)～(31)のいずれか1項に記載の方法によりベイトとプレイとの間の相互作用を検出する工程、及び、相互作用が検出されたプレイを選択する選択工程を含む、ベイトと相互作用するプレイのスクリーニング方法。

【0045】

(33) c-Jun蛋白質と相互作用する蛋白質と、c-Jun蛋白質との相互作用の阻害剤であって、以下の(a)又は(b)の蛋白質を有効成分とする前記阻害剤。

(a) 配列番号100～104のいずれかのアミノ酸配列を含む蛋白質。

(b) 配列番号100～104のいずれかのアミノ酸配列において、1もしくは数個のアミノ酸が欠失、置換もしくは付加されたアミノ酸配列を含み、c-Jun蛋白質と相互作用する蛋白質。

【0046】

(34) 有効成分の蛋白質が配列番号100～104のいずれかのアミノ酸配列を含む(33)記載の阻害剤。

【0047】

(35) 蛋白質が以下の(a)又は(b)の核酸から翻訳された蛋白質である(33)記載の阻害剤。

(a) 配列番号230～234のいずれかの塩基配列を含む核酸。

(b) 配列番号230～234のいずれかの塩基配列からなる核酸とストリンジェントな条件下でハイブリダイズし、かつ、c-Jun蛋白質と相互作用する蛋白質をコードする核酸。

【0048】

(36) 核酸が配列番号230～234のいずれかの塩基配列を含む(35)記載の阻害剤。

【0049】

(37) ベイトとプレイとを接触させ、接触により形成された複合体を検出することを含む、ベイトとプレイとの間の相互作用の検出方法であって、ベイトが、以下の(a)もしくは(b)の蛋白質、又は以下の(a')もしくは(b')の核酸から翻訳された蛋白質である前記方法。

(a) 配列番号100～104のいずれかのアミノ酸配列を含む蛋白質。

(b) 配列番号100～104のいずれかのアミノ酸配列において、1もしくは数個のアミノ酸が欠失、置換もしくは付加されたアミノ酸配列を含み、c-Jun蛋白質と相互作用する蛋白質。

(a') 配列番号230～234のいずれかの塩基配列を含む核酸。

(b') 配列番号230～234のいずれかの塩基配列からなる核酸とストリンジェントな条件下でハイブリダイズし、かつ、c-Jun蛋白質と相互作用する蛋白質をコードする核酸。

【0050】

(38) 蛋白質が配列番号100～104のいずれかのアミノ酸配列を含む(37)記載の方法。

【0051】

(39) 核酸が配列番号230～234のいずれかの塩基配列を含む(37)記載の方法。

【0052】

(40) (37)～(39)のいずれか1項に記載の方法によりベイトとプレイとの間の相互作用を検出する工程、及び、相互作用が検出されたプレイを選択する選択工程を含む、ベイトと相互作用するプレイのスクリーニング方法。

【0053】

(41) c-Jun蛋白質と相互作用する蛋白質と、c-Jun蛋白質との相互作用の阻害剤であって、以下の(a)又は(b)の蛋白質を有効成分とする前記阻害剤。

(a) 配列番号105～108のいずれかのアミノ酸配列を含む蛋白質。

(b) 配列番号105～108のいずれかのアミノ酸配列において、1もしくは数個のアミノ酸が欠失、置換もしくは付加されたアミノ酸配列を含み、c-Jun蛋白質と相互作用する蛋白質。

【0054】

(42) 有効成分の蛋白質が配列番号105～108のいずれかのアミノ酸配列を含む(41)記載の阻害剤。

【0055】

(43) 蛋白質が以下の(a)又は(b)の核酸から翻訳された蛋白質である(41)記載の阻害剤。

(a) 配列番号235～238のいずれかの塩基配列を含む核酸。

(b) 配列番号 235～238 のいずれかの塩基配列からなる核酸とストリンジェントな条件下でハイブリダイズし、かつ、c-Jun 蛋白質と相互作用する蛋白質をコードする核酸。

【0056】

(44) 核酸が配列番号 235～238 のいずれかの塩基配列を含む (43) 記載の阻害剤。

【0057】

(45) ベイトとプレイとを接触させ、接触により形成された複合体を検出することを含む、ベイトとプレイとの間の相互作用の検出方法であって、ベイトが、以下の (a) もしくは (b) の蛋白質、又は以下の (a') もしくは (b') の核酸から翻訳された蛋白質である前記方法。

(a) 配列番号 105～108 のいずれかのアミノ酸配列を含む蛋白質。

(b) 配列番号 105～108 のいずれかのアミノ酸配列において、1 もしくは数個のアミノ酸が欠失、置換もしくは付加されたアミノ酸配列を含み、c-Jun 蛋白質と相互作用する蛋白質。

(a') 配列番号 235～238 のいずれかの塩基配列を含む核酸。

(b') 配列番号 235～238 のいずれかの塩基配列からなる核酸とストリンジェントな条件下でハイブリダイズし、かつ、c-Jun 蛋白質と相互作用する蛋白質をコードする核酸。

【0058】

(46) 蛋白質が配列番号 105～108 のいずれかのアミノ酸配列を含む (45) 記載の方法。

【0059】

(47) 核酸が配列番号 235～238 のいずれかの塩基配列を含む (45) 記載の方法。

【0060】

(48) (45)～(47) のいずれか 1 項に記載の方法によりベイトとプレイとの間の相互作用を検出する工程、及び、相互作用が検出されたプレイを選択する選択工程を含む、ベイトと相互作用するプレイのスクリーニング方法。

【0061】

(49) c-Jun 蛋白質と相互作用する蛋白質と、c-Jun 蛋白質との相互作用の阻害剤であって、以下の (a) 又は (b) の蛋白質を有効成分とする前記阻害剤。

(a) 配列番号 109～111 のいずれかのアミノ酸配列を含む蛋白質。

(b) 配列番号 109～111 のいずれかのアミノ酸配列において、1 もしくは数個のアミノ酸が欠失、置換もしくは付加されたアミノ酸配列を含み、c-Jun 蛋白質と相互作用する蛋白質。

【0062】

(50) 有効成分の蛋白質が配列番号 109～111 のいずれかのアミノ酸配列を含む (49) 記載の阻害剤。

【0063】

(51) 蛋白質が以下の (a) 又は (b) の核酸から翻訳された蛋白質である (49) 記載の阻害剤。

(a) 配列番号 239～241 のいずれかの塩基配列を含む核酸。

(b) 配列番号 239～241 のいずれかの塩基配列からなる核酸とストリンジェントな条件下でハイブリダイズし、かつ、c-Jun 蛋白質と相互作用する蛋白質をコードする核酸。

【0064】

(52) 核酸が配列番号 239～241 のいずれかの塩基配列を含む (51) 記載の阻害剤。

【0065】

(53) ベイトとプレイとを接触させ、接触により形成された複合体を検出することを含む、ベイトとプレイとの間の相互作用の検出方法であって、ベイトが、以下の(a)もしくは(b)の蛋白質、又は以下の(a')もしくは(b')の核酸から翻訳された蛋白質である前記方法。

(a) 配列番号109~111のいずれかのアミノ酸配列を含む蛋白質。

(b) 配列番号109~111のいずれかのアミノ酸配列において、1もしくは数個のアミノ酸が欠失、置換もしくは付加されたアミノ酸配列を含み、c-Jun蛋白質と相互作用する蛋白質。

(a') 配列番号239~241のいずれかの塩基配列を含む核酸。

(b') 配列番号239~241のいずれかの塩基配列からなる核酸とストリンジェントな条件下でハイブリダイズし、かつ、c-Jun蛋白質と相互作用する蛋白質をコードする核酸。

【0066】

(54) 蛋白質が配列番号109~111のいずれかのアミノ酸配列を含む(53)記載の方法。

【0067】

(55) 核酸が配列番号239~241のいずれかの塩基配列を含む(53)記載の方法。

【0068】

(56) (53)~(55)のいずれか1項に記載の方法によりベイトとプレイとの間の相互作用を検出する工程、及び、相互作用が検出されたプレイを選択する選択工程を含む、ベイトと相互作用するプレイのスクリーニング方法。

【0069】

(57) c-Jun蛋白質と相互作用する蛋白質と、c-Jun蛋白質との相互作用の阻害剤であって、以下の(a)又は(b)の蛋白質を有効成分とする前記阻害剤。

(a) 配列番号112もしくは113のアミノ酸配列を含む蛋白質。

(b) 配列番号112もしくは113のアミノ酸配列において、1もしくは数個のアミノ酸が欠失、置換もしくは付加されたアミノ酸配列を含み、c-Jun蛋白質と相互作用する蛋白質。

【0070】

(58) 有効成分の蛋白質が配列番号112又は113のアミノ酸配列を含む(57)記載の阻害剤。

【0071】

(59) 蛋白質が以下の(a)又は(b)の核酸から翻訳された蛋白質である(57)記載の阻害剤。

(a) 配列番号242もしくは243の塩基配列を含む核酸。

(b) 配列番号242もしくは243の塩基配列からなる核酸とストリンジェントな条件下でハイブリダイズし、かつ、c-Jun蛋白質と相互作用する蛋白質をコードする核酸。

【0072】

(60) 核酸が配列番号242又は243の塩基配列を含む(59)記載の阻害剤。

【0073】

(61) ベイトとプレイとを接触させ、接触により形成された複合体を検出することを含む、ベイトとプレイとの間の相互作用の検出方法であって、ベイトが、以下の(a)もしくは(b)の蛋白質、又は以下の(a')もしくは(b')の核酸から翻訳された蛋白質である前記方法。

(a) 配列番号112もしくは113のアミノ酸配列を含む蛋白質。

(b) 配列番号112もしくは113のアミノ酸配列において、1もしくは数個のアミノ酸が欠失、置換もしくは付加されたアミノ酸配列を含み、c-Jun蛋白質と相互作用する蛋白質。

(a') 配列番号242もしくは243の塩基配列を含む核酸。

(b') 配列番号 242 もしくは 243 の塩基配列からなる核酸とストリンジェントな条件下でハイブリダイズし、かつ、c-Jun 蛋白質と相互作用する蛋白質をコードする核酸。

【0074】

(62) 蛋白質が配列番号 112 又は 113 のアミノ酸配列を含む (61) 記載の方法。

【0075】

(63) 核酸が配列番号 242 又は 243 の塩基配列を含む (61) 記載の方法。

【0076】

(64) (61) ~ (63) のいずれか 1 項に記載の方法によりベイトとプレイとの間の相互作用を検出する工程、及び、相互作用が検出されたプレイを選択する選択工程を含む、ベイトと相互作用するプレイのスクリーニング方法。

【0077】

(65) c-Jun 蛋白質と相互作用する蛋白質と、c-Jun 蛋白質との相互作用の阻害剤であって、以下の (a) 又は (b) の蛋白質を有効成分とする前記阻害剤。

(a) 配列番号 114 もしくは 115 のアミノ酸配列を含む蛋白質。

(b) 配列番号 114 もしくは 115 のアミノ酸配列において、1 もしくは数個のアミノ酸が欠失、置換もしくは付加されたアミノ酸配列を含み、c-Jun 蛋白質と相互作用する蛋白質。

【0078】

(66) 有効成分の蛋白質が配列番号 114 又は 115 のアミノ酸配列を含む (65) 記載の阻害剤。

【0079】

(67) 蛋白質が以下の (a) 又は (b) の核酸から翻訳された蛋白質である (65) 記載の阻害剤。

(a) 配列番号 244 もしくは 245 の塩基配列を含む核酸。

(b) 配列番号 244 もしくは 245 の塩基配列からなる核酸とストリンジェントな条件下でハイブリダイズし、かつ、c-Jun 蛋白質と相互作用する蛋白質をコードする核酸。

【0080】

(68) 核酸が配列番号 244 又は 245 の塩基配列を含む (67) 記載の阻害剤。

【0081】

(69) ベイトとプレイとを接触させ、接触により形成された複合体を検出することを含む、ベイトとプレイとの間の相互作用の検出方法であって、ベイトが、以下の (a) もしくは (b) の蛋白質、又は以下の (a') もしくは (b') の核酸から翻訳された蛋白質である前記方法。

(a) 配列番号 114 もしくは 115 のアミノ酸配列を含む蛋白質。

(b) 配列番号 114 もしくは 115 のアミノ酸配列において、1 もしくは数個のアミノ酸が欠失、置換もしくは付加されたアミノ酸配列を含み、c-Jun 蛋白質と相互作用する蛋白質。

(a') 配列番号 244 もしくは 245 の塩基配列を含む核酸。

(b') 配列番号 244 もしくは 245 の塩基配列からなる核酸とストリンジェントな条件下でハイブリダイズし、かつ、c-Jun 蛋白質と相互作用する蛋白質をコードする核酸。

【0082】

(70) 蛋白質が配列番号 114 又は 115 のアミノ酸配列を含む (69) 記載の方法。

【0083】

(71) 核酸が配列番号 244 又は 245 の塩基配列を含む (69) 記載の方法。

【0084】

(72) (69) ~ (71) のいずれか 1 項に記載の方法によりベイトとプレイとの間の相互作用を検出する工程、及び、相互作用が検出されたプレイを選択する選択工程を含む、ベイトと相互作用するプレイのスクリーニング方法。

【0085】

(73) c-Jun蛋白質と相互作用する蛋白質と、c-Jun蛋白質との相互作用の阻害剤であって、以下の(a)又は(b)の蛋白質を有効成分とする前記阻害剤。

(a) 配列番号116もしくは117のアミノ酸配列を含む蛋白質。

(b) 配列番号116もしくは117のアミノ酸配列において、1もしくは数個のアミノ酸が欠失、置換もしくは付加されたアミノ酸配列を含み、c-Jun蛋白質と相互作用する蛋白質。

【0086】

(74) 有効成分の蛋白質が配列番号116又は117のアミノ酸配列を含む(73)記載の阻害剤。

【0087】

(75) 蛋白質が以下の(a)又は(b)の核酸から翻訳された蛋白質である(73)記載の阻害剤。

(a) 配列番号246もしくは247の塩基配列を含む核酸。

(b) 配列番号246もしくは247の塩基配列からなる核酸とストリンジェントな条件下でハイブリダイズし、かつ、c-Jun蛋白質と相互作用する蛋白質をコードする核酸。

【0088】

(76) 核酸が配列番号246又は247の塩基配列を含む(75)記載の阻害剤。

【0089】

(77) ベイトとプレイとを接触させ、接触により形成された複合体を検出することを含む、ベイトとプレイとの間の相互作用の検出方法であって、ベイトが、以下の(a)もしくは(b)の蛋白質、又は以下の(a')もしくは(b')の核酸から翻訳された蛋白質である前記方法。

(a) 配列番号116もしくは117のアミノ酸配列を含む蛋白質。

(b) 配列番号116もしくは117のアミノ酸配列において、1もしくは数個のアミノ酸が欠失、置換もしくは付加されたアミノ酸配列を含み、c-Jun蛋白質と相互作用する蛋白質。

(a') 配列番号246もしくは247の塩基配列を含む核酸。

(b') 配列番号246もしくは247の塩基配列からなる核酸とストリンジェントな条件下でハイブリダイズし、かつ、c-Jun蛋白質と相互作用する蛋白質をコードする核酸。

【0090】

(78) 蛋白質が配列番号116又は117のアミノ酸配列を含む(77)記載の方法。

【0091】

(79) 核酸が配列番号246又は247の塩基配列を含む(77)記載の方法。

【0092】

(80) (77)～(79)のいずれか1項に記載の方法によりベイトとプレイとの間の相互作用を検出する工程、及び、相互作用が検出されたプレイを選択する選択工程を含む、ベイトと相互作用するプレイのスクリーニング方法。

【0093】

(81) c-Jun蛋白質と相互作用する蛋白質と、c-Jun蛋白質との相互作用の阻害剤であって、以下の(a)又は(b)の蛋白質を有効成分とする前記阻害剤。

(a) 配列番号118もしくは119のアミノ酸配列を含む蛋白質。

(b) 配列番号118もしくは119のアミノ酸配列において、1もしくは数個のアミノ酸が欠失、置換もしくは付加されたアミノ酸配列を含み、c-Jun蛋白質と相互作用する蛋白質。

【0094】

(82) 有効成分の蛋白質が配列番号118又は119のアミノ酸配列を含む(81)記載の阻害剤。

【0095】

(83) 蛋白質が以下の (a) 又は (b) の核酸から翻訳された蛋白質である (81) 記載の阻害剤。

(a) 配列番号 248 もしくは 249 の塩基配列を含む核酸。

(b) 配列番号 248 もしくは 249 の塩基配列からなる核酸とストリンジントな条件下でハイブリダイズし、かつ、c-Jun蛋白質と相互作用する蛋白質をコードする核酸。

【0096】

(84) 核酸が配列番号 248 又は 249 の塩基配列を含む (83) 記載の阻害剤。

【0097】

(85) ベイトとプレイとを接触させ、接触により形成された複合体を検出することを含む、ベイトとプレイとの間の相互作用の検出方法であって、ベイトが、以下の (a) もしくは (b) の蛋白質、又は以下の (a') もしくは (b') の核酸から翻訳された蛋白質である前記方法。

(a) 配列番号 118 もしくは 119 のアミノ酸配列を含む蛋白質。

(b) 配列番号 118 もしくは 119 のアミノ酸配列において、1 もしくは数個のアミノ酸が欠失、置換もしくは付加されたアミノ酸配列を含み、c-Jun蛋白質と相互作用する蛋白質。

(a') 配列番号 248 もしくは 249 の塩基配列を含む核酸。

(b') 配列番号 248 もしくは 249 の塩基配列からなる核酸とストリンジントな条件下でハイブリダイズし、かつ、c-Jun蛋白質と相互作用する蛋白質をコードする核酸。

【0098】

(86) 蛋白質が配列番号 118 又は 119 のアミノ酸配列を含む (85) 記載の方法。

【0099】

(87) 核酸が配列番号 248 又は 249 の塩基配列を含む (85) 記載の方法。

【0100】

(88) (85) ~ (88) のいずれか 1 項に記載の方法によりベイトとプレイとの間の相互作用を検出する工程、及び、相互作用が検出されたプレイを選択する選択工程を含む、ベイトと相互作用するプレイのスクリーニング方法。

【0101】

(89) c-Jun蛋白質と相互作用する蛋白質と、c-Jun蛋白質との相互作用の阻害剤であって、以下の (a) 又は (b) の蛋白質を有効成分とする前記阻害剤。

(a) 配列番号 120 もしくは 121 のアミノ酸配列を含む蛋白質。

(b) 配列番号 120 もしくは 121 のアミノ酸配列において、1 もしくは数個のアミノ酸が欠失、置換もしくは付加されたアミノ酸配列を含み、c-Jun蛋白質と相互作用する蛋白質。

【0102】

(90) 有効成分の蛋白質が配列番号 120 又は 121 のアミノ酸配列を含む (89) 記載の阻害剤。

【0103】

(91) 蛋白質が以下の (a) 又は (b) の核酸から翻訳された蛋白質である (89) 記載の阻害剤。

(a) 配列番号 250 もしくは 251 の塩基配列を含む核酸。

(b) 配列番号 250 もしくは 251 の塩基配列からなる核酸とストリンジントな条件下でハイブリダイズし、かつ、c-Jun蛋白質と相互作用する蛋白質をコードする核酸。

【0104】

(92) 核酸が配列番号 250 又は 251 の塩基配列を含む (91) 記載の阻害剤。

【0105】

(93) ベイトとプレイとを接触させ、接触により形成された複合体を検出することを含む、ベイトとプレイとの間の相互作用の検出方法であって、ベイトが、以下の (a) もしくは (b) の蛋白質、又は以下の (a') もしくは (b') の核酸から翻訳された蛋白質

白質である前記方法。

(a) 配列番号 120 もしくは 121 のアミノ酸配列を含む蛋白質。

(b) 配列番号 120 もしくは 121 のアミノ酸配列において、1 もしくは数個のアミノ酸が欠失、置換もしくは付加されたアミノ酸配列を含み、c-Jun蛋白質と相互作用する蛋白質。

(a') 配列番号 250 もしくは 251 の塩基配列を含む核酸。

(b') 配列番号 250 もしくは 251 の塩基配列からなる核酸とストリンジェントな条件下でハイブリダイズし、かつ、c-Jun蛋白質と相互作用する蛋白質をコードする核酸。

【0106】

(94) 蛋白質が配列番号 120 又は 121 のアミノ酸配列を含む (93) 記載の方法。

【0107】

(95) 核酸が配列番号 250 又は 251 の塩基配列を含む (93) 記載の方法。

【0108】

(96) (93) ~ (95) のいずれか 1 項に記載の方法によりベイトとプレイとの間の相互作用を検出する工程、及び、相互作用が検出されたプレイを選択する選択工程を含む、ベイトと相互作用するプレイのスクリーニング方法。

【0109】

(97) c-Jun蛋白質と相互作用する蛋白質と、c-Jun蛋白質との相互作用の阻害剤であって、以下の (a) 又は (b) の蛋白質を有効成分とする前記阻害剤。

(a) 配列番号 122 もしくは 123 のアミノ酸配列を含む蛋白質。

(b) 配列番号 122 もしくは 123 のアミノ酸配列において、1 もしくは数個のアミノ酸が欠失、置換もしくは付加されたアミノ酸配列を含み、c-Jun蛋白質と相互作用する蛋白質。

【0110】

(98) 有効成分の蛋白質が配列番号 122 又は 123 のアミノ酸配列を含む (97) 記載の阻害剤。

【0111】

(99) 蛋白質が以下の (a) 又は (b) の核酸から翻訳された蛋白質である (97) 記載の阻害剤。

(a) 配列番号 252 もしくは 253 の塩基配列を含む核酸。

(b) 配列番号 252 もしくは 253 の塩基配列からなる核酸とストリンジェントな条件下でハイブリダイズし、かつ、c-Jun蛋白質と相互作用する蛋白質をコードする核酸。

【0112】

(100) 核酸が配列番号 252 又は 253 の塩基配列を含む (99) 記載の阻害剤。

【0113】

(101) ベイトとプレイとを接触させ、接触により形成された複合体を検出することを含む、ベイトとプレイとの間の相互作用の検出方法であって、ベイトが、以下の (a) もしくは (b) の蛋白質、又は以下の (a') もしくは (b') の核酸から翻訳された蛋白質である前記方法。

(a) 配列番号 122 もしくは 123 のアミノ酸配列を含む蛋白質。

(b) 配列番号 122 もしくは 123 のアミノ酸配列において、1 もしくは数個のアミノ酸が欠失、置換もしくは付加されたアミノ酸配列を含み、c-Jun蛋白質と相互作用する蛋白質。

(a') 配列番号 252 もしくは 253 の塩基配列を含む核酸。

(b') 配列番号 252 もしくは 253 の塩基配列からなる核酸とストリンジェントな条件下でハイブリダイズし、かつ、c-Jun蛋白質と相互作用する蛋白質をコードする核酸。

【0114】

(102) 蛋白質が配列番号 122 又は 123 のアミノ酸配列を含む (101) 記載

の方法。

【0115】

(103) 核酸が配列番号 252 又は 253 の塩基配列を含む (101) 記載の方法

。

【0116】

(104) (101) ~ (103) のいずれか 1 項に記載の方法によりベイトとプレイとの間の相互作用を検出する工程、及び、相互作用が検出されたプレイを選択する選択工程を含む、ベイトと相互作用するプレイのスクリーニング方法。

【0117】

(105) c-Jun 蛋白質と相互作用する蛋白質と、c-Jun 蛋白質との相互作用の阻害剤であって、以下の (a) 又は (b) の蛋白質を有効成分とする前記阻害剤。

(a) 配列番号 124 もしくは 125 のアミノ酸配列を含む蛋白質。

(b) 配列番号 124 もしくは 125 のアミノ酸配列において、1 もしくは数個のアミノ酸が欠失、置換もしくは付加されたアミノ酸配列を含み、c-Jun 蛋白質と相互作用する蛋白質。

【0118】

(106) 有効成分の蛋白質が配列番号 124 又は 125 のアミノ酸配列を含む (105) 記載の阻害剤。

【0119】

(107) 蛋白質が以下の (a) 又は (b) の核酸から翻訳された蛋白質である (105) 記載の阻害剤。

(a) 配列番号 254 もしくは 255 の塩基配列を含む核酸。

(b) 配列番号 254 もしくは 255 の塩基配列からなる核酸とストリンジェントな条件下でハイブリダイズし、かつ、c-Jun 蛋白質と相互作用する蛋白質をコードする核酸。

【0120】

(108) 核酸が配列番号 254 又は 255 の塩基配列を含む (107) 記載の阻害剤。

【0121】

(109) ベイトとプレイとを接触させ、接触により形成された複合体を検出することを含む、ベイトとプレイとの間の相互作用の検出方法であって、ベイトが、以下の (a) もしくは (b) の蛋白質、又は以下の (a') もしくは (b') の核酸から翻訳された蛋白質である前記方法。

(a) 配列番号 124 もしくは 125 のアミノ酸配列を含む蛋白質。

(b) 配列番号 124 もしくは 125 のアミノ酸配列において、1 もしくは数個のアミノ酸が欠失、置換もしくは付加されたアミノ酸配列を含み、c-Jun 蛋白質と相互作用する蛋白質。

(a') 配列番号 254 もしくは 255 の塩基配列を含む核酸。

(b') 配列番号 254 もしくは 255 の塩基配列からなる核酸とストリンジェントな条件下でハイブリダイズし、かつ、c-Jun 蛋白質と相互作用する蛋白質をコードする核酸。

【0122】

(110) 蛋白質が配列番号 124 又は 125 のアミノ酸配列を含む (109) 記載の方法。

【0123】

(111) 核酸が配列番号 254 又は 255 の塩基配列を含む (109) 記載の方法

。

【0124】

(112) (109) ~ (111) のいずれか 1 項に記載の方法によりベイトとプレイとの間の相互作用を検出する工程、及び、相互作用が検出されたプレイを選択する選択工程を含む、ベイトと相互作用するプレイのスクリーニング方法。

【発明の効果】

【0125】

c-Junと相互作用する蛋白質が提供されたことにより、c-Junとの直接的な相互作用のみならず、予想されなかった間接的な相互作用による複合体を形成する蛋白質及びそれら蛋白質をコードする核酸、ならびに、それらの利用方法を提供することが可能になる。

【発明を実施するための最良の形態】

【0126】

<1>本発明の蛋白質

本明細書においては、説明の便宜のため、c-Junと相互作用することが見出された蛋白質を、新規蛋白質も含めて、本発明の蛋白質と呼ぶ。

【0127】

本発明の蛋白質の第一群は、機能既知の蛋白質であるが、c-Junと複合体を形成する機能は新規の蛋白質である。すなわち、これまで、c-Junと複合体を形成することが知られていた蛋白質 (Yurii Chinenovl and Tom K Kerppola, *Oncogene* (2001) 20, 2438-2452) のいずれでもない。具体的には、図1に示すように、アミノ酸配列番号1~69にあたるSNAP19(SNAPc5)は、pol IIおよびpol IIIによって転写されるsnRNAのプロモーターであるPSEに結合し、転写を制御するSNAP複合体のサブユニットの一つである (Henry, R. W.; Mittal, V.; Ma, B.; Kobayashi, R.; Hernandez, N. *Genes Dev.* 12: 2664-2672, 1998. (PubMed ID : 9732265))。アミノ酸配列番号70~87にあたるKif5cは、微小管に沿って物質輸送の働きをするモーター蛋白質である、キネシンスーパーファミリーの一分子である。脳に高発現していることが知られる (Nagase, T.; Ishikawa, K.; Miyajima, N.; Tanaka, A.; Kotani, H.; Nomura, N.; Ohara, O. *DNA Res.* 5: 31-39, 1998. (PubMed ID : 9628581))。アミノ酸配列番号88~94にあたるKif5aは、微小管に沿って物質輸送の働きをするモーター蛋白質である、キネシンスーパーファミリーの一分子である。変異は遺伝性痙攣性対麻痺を引き起こすことが知られている (Niclas, J.; Navone, F.; Hom-Booher, N.; Vale, R. D. *Neuron* 12: 1059-1072, 1994. (PubMed ID : 7514426))。アミノ酸配列番号95~99にあたるEef1dは、翻訳の伸長を調節する蛋白質として知られているが、最近、癌・腫瘍関係の遺伝子でもあることが示された (Joseph, P.; Lei, Y. X.; Whong, W. Z.; Ong, T. M. *J. Biol. Chem.* 277 : 6131-6136, 2002. (PubMed ID : 11711542))。アミノ酸配列番号100~104にあたるNef3は、3種類の神経細胞特異的中間径フィラメントの構成分子のうち一つであり、分子量125 kDの蛋白質である (Levy, E.; Liehm, R. K. H.; D'Eustachio, P.; Cowan, N. J. *Europ. J. Biochem.* 166: 71-77, 1987. (PubMed ID : 3036526))。アミノ酸配列番号112~113にあたるEB2は、APC-binding protein EB2(Mapre3)であり、APCと相互作用し、協調的に微小管の重合を促進することが知られているEB1ファミリーの一つである (Su, L.-K.; Qi, Y. : *Characterization of human MAPRE genes and their proteins.* *Genomics* 71: 143-149, 2001)。アミノ酸配列番号114~115にあたるCspg6は、姉妹染色体の分配に重要な役割をもつコヒーシン複合体のサブユニットの一つで、ATPase活性をもつ球状部位とロッド状の部位からなる蛋白質である (Sumara, I.; Vorlaufer, E.; Gieffers, C.; Peters, B. H.; Peters, J.-M. *J. Cell Biol.* 151: 749-761, 2000. (PubMed ID : 11076961))。アミノ酸配列番号116~117にあたるMapk8ip3は、JNKと結合するスキヤフォールド蛋白質の一つであり、JNKを介したMAPキナーゼシグナルカスケードにおいて、重要な役割を示すと考えられている (Dickens, M.; Davis, R. J. *Molec. Cell. Biol.* 20: 1030-1043, 2000. (PubMed ID : 10629060))。アミノ酸配列番号120~121にあたるGFAPは、星状膠細胞に高発現する中間径フィラメント構成分子の一つである。N末端に特異的な配列を持ち、細胞特異的な働きをしていると考えられている。奇病であるアレキサンダー病の原因遺伝子である (Bongcam-Rudloff, E.; Nister, M.; Betsholtz, C.; Wang, J.-L.; Stenman, G.; Huebner, K.; Croce, C. M.; Westermarck, B. *Cancer Res.* 51: 1553-1560, 1991. (PubMed ID : 1847665))。アミノ酸配列番号124~125にあたるKif5bは、微小管に沿って物質輸送の働きをするモーター蛋白質である、キネシンスーパーファミリーの一分子である。オルガネラの輸送に関与しており、KOマウスではミトコンドリアの配置に異常が発生する (Tan

aka, Y.; Kanai, Y.; Okada, Y.; Nonaka, S.; Takeda, S.; Harada, A.; Hirokawa, N. Cell 93: 1147-1158, 1998. PubMed ID : 9657148)、Kamal, A.; Almenar-Queralt, A.; LeBlanc, J. F.; Roberts, E. A.; Goldstein, L. S. B. Nature 414: 643-648, 2001. (PubMed ID : 11740561))。

【0128】

これら蛋白質のうち、ロイシンジッパーを持たないものは、Nef3、EB2、GFAP、Kif5bである。また、c-Junと間接的に相互作用しているものはNef3、GFAPである。その他、SNAP19、Kif5c、Kif5a、Eef1d、Cspg6、Mapk8ip3は、全てロイシンジッパーを持ち、c-Junと複合体を形成するものである。

【0129】

本発明の蛋白質の第2の群は、機能未知の蛋白質であり、c-Junと複合体を形成する機能が新規に見いだされた蛋白質である。具体的には、アミノ酸配列番号105～108にあたるJip-c3.1、アミノ酸配列番号109～111にあたるJip-cl、アミノ酸配列番号118～119にあたるJip-c3.2、アミノ酸配列番号122～123にあたるJip-c8である(図1)。これら蛋白質は、全てロイシンジッパーを持ち、c-Junと直接相互作用するものである。

【0130】

以下、本発明の蛋白質についてさらに説明する。

【0131】

本発明の蛋白質のうち、配列番号1～124のいずれかのアミノ酸配列を有する蛋白質は、後述の実施例に記載したように、c-Jun蛋白質と相互作用すること、すなわち、複合体を形成することが判明した蛋白質である。蛋白質には一般に同一の機能を有する変異体の存在が予測される。また、蛋白質のアミノ酸配列を適宜改変することによって、同一の機能を有する変異体を得ることができる。従って、配列番号1～124のいずれかに示すアミノ酸配列において1もしくは数個のアミノ酸が欠失、置換もしくは付加されたアミノ酸配列を有し、かつc-Jun蛋白質と相互作用する蛋白質も本発明の蛋白質に包含される。また、配列番号1～124のいずれかに示すアミノ酸配列に対して、15%以上の相同性を有し、かつc-Jun蛋白質と相互作用する蛋白質も包含される。

【0132】

蛋白質のアミノ酸配列の改変は、部位特異的変異誘発法などの周知の手段により蛋白質をコードするDNAの塩基配列を改変し、塩基配列が改変されたDNAを発現させることによって行うことができる。このような改変された蛋白質のうち、c-Jun蛋白質と相互作用するものが本発明の蛋白質に含まれる。c-Jun蛋白質との相互作用は、公知の相互作用の測定法により測定することでき、例として、後記実施例に記載されたような複合体の形成を検出する方法が挙げられる。

【0133】

本発明の蛋白質は、他の蛋白質と融合させることにより、融合蛋白質とされてもよい。

【0134】

本発明の核酸は、本発明の蛋白質をコードする核酸である。核酸は通常にはRNA又はDNAである。本発明の核酸としては、配列番号126～254のいずれかの塩基配列を有する核酸が挙げられる。この核酸は後述の実施例において、塩基配列が決定された核酸である。遺伝子には、同一の産物をコードするが塩基配列の異なる遺伝子や、同一の機能を有する変異体をコードする遺伝子の存在が予測される。また、塩基配列の改変により、同一の産物や同一の機能を有する変異体をコードする遺伝子を得ることができる。従って、本発明の核酸には、配列番号126～254のいずれかの塩基配列に類似する塩基配列を有し、かつc-Jun蛋白質と相互作用する蛋白質をコードする核酸も包含される。類似の塩基配列を有する核酸としては、配列番号126～254のいずれかの塩基配列に相補的な塩基配列を有する核酸とストリンジェントな条件でハイブリダイズする核酸、又は、配列番号126～254のいずれかの塩基配列と相同性が16%以上の塩基配列を有する核酸が挙げられる。

【0135】

ここで、ストリンジェントな条件とは、例えば42℃でDIG Easy Hyb（ロシェ・ダイアグノスティックス株式会社）におけるハイブリダイゼーション、次いで60℃で15分0.1×SSC/0.1%SDS中での洗浄である。塩基配列の相同性は、比較する配列間でアラインメントを行い一致した塩基数を算出し、比較対象となる配列の鎖長に対する一致した塩基数の割合である。また、アミノ酸配列の相同性は、比較する配列間でアラインメントを行い一致したアミノ酸数を算出し、比較対象となる配列の鎖長に対する一致したアミノ酸数の割合である。

【0136】

DNAがc-Jun蛋白質と相互作用する蛋白質をコードすることは、そのDNAから蛋白質を発現させ、発現した蛋白質がc-Jun蛋白質と相互作用することを上述の方法により確認することにより容易に確認できる。

【0137】

本発明の核酸は、明らかにされた塩基配列に基づき常法により得ることができる。例えば、化学合成法により合成してもよいし、適宜設定されたプライマーを用いて、c-Jun蛋白質と相互作用する蛋白質を発現している細胞や組織から調製されたmRNAからRT-PCR法により得ても良い。

【0138】

<2>本発明の蛋白質等の用途

本発明による蛋白質や遺伝子又は核酸配列による新たな機能(ここではc-Junと結合できる機能)を利用して、c-Junの持つ機能としての転写や遺伝子複製などをブロックする阻害剤として応用することができる。その根拠は、本発明の蛋白質の遺伝子は、スクリーニングを複数回繰り返すことにより競争過程を経て検出されてきていることに起因する。この方法で検出された遺伝子群は、ある個数分布を描き、競争力が強い遺伝子ほど多く検出されることになる。このことは、この方法で検出されるクローン数が多いほど競争力が強く、ブロック剤・阻害剤として有効に働くことを示している。

【0139】

本発明の蛋白質とそれをコードする遺伝子および配列の用途として、in vitroでの応用としては、本発明による蛋白質や遺伝子又は核酸配列による新たな機能を利用して、たとえば、無細胞蛋白質合成系を利用した進化分子工学、又は、ゲノム機能解析へ応用できる。この場合に、対応付け分子の共翻訳スクリーニング/セレクションを用いた解析は非常に有効である。なぜなら、共翻訳スクリーニング/セレクション法によって、ベイト蛋白質と直接又は間接的に相互作用のある蛋白質を網羅的に検出することが可能となったからである。さらに、IVV間又はIVVとC末端ラベル化蛋白質との間の相互作用の解析などにおいて、「標的分子(ベイト蛋白質)」としても利用出来る。さらに、一般的な相互作用の解析の方法としては、例えば、マイクロアレイ、蛍光相関分光法(FCS/FCCS)、蛍光イメージングアナライズ法、蛍光共鳴エネルギー移動法、エバネッセント場分子イメージング法、蛍光偏光解消法、表面プラズモン共鳴法、又は、固相酵素免疫検定法などが挙げられる。無細胞蛋白質合成系の具体例としては、小麦胚芽抽出液、ウサギ網状赤血球抽出液、大腸菌S30抽出液等が挙げられる。これらの無細胞蛋白質合成系の中に、本発明による蛋白質や遺伝子又は核酸配列の翻訳テンプレートを加え、C末端ラベル化の場合は、同時に1~100μMの修飾剤を加え、25~37℃で1~数時間保温することによってC末端修飾蛋白質が合成される。対応付けの場合は、本発明による蛋白質や遺伝子又は核酸配列の対応付け分子のテンプレートを加えて、25~37℃で1~数時間保温するだけで対応付け分子が合成される。

【0140】

また、in vivoでの応用としては、本発明による蛋白質や遺伝子又は核酸配列による新たな機能を利用して、たとえば、無細胞蛋白質合成系で合成された、分離用修飾及び検出用標識された蛋白質(両修飾蛋白質)は、そのまま次の精製プロセス又は検出プロセス、あるいは直接細胞への導入に供することができる。細胞発現系の具体例としては、大腸菌

、枯草菌、好熱菌、酵母等の細菌から、昆虫細胞、哺乳類等の培養細胞、さらに線虫、シヨウジョウバエ、ゼブラフィッシュ、マウス等に至るまでいかなる細胞でもよい。これらの細胞の中に、上記C末端ラベル化又は対応付けされた両修飾蛋白質を直接導入し、目的の蛋白質をブロックすることができる。あるいは、上記本発明の蛋白質の遺伝子や核酸配列を導入し、アンチセンス配列やRNAi配列として遺伝子や核酸配列をそのまま利用して目的の核酸配列の発現をブロックすることも可能であるし、細胞内で発現させて蛋白質や対応付け分子として相互作用のある蛋白質をブロックすることにも利用できる。蛋白質として利用する場合は、C末端ラベル化法では、同時に1~100 μ MのC末端ラベル化修飾剤を電気穿孔法、マイクロインジェクション法等により細胞の中に導入し、細胞の至適生育温度で数時間保温することによって修飾蛋白質が合成される。対応付けの場合は、上記本発明の蛋白質の遺伝子や核酸配列をもつ対応付け分子のテンプレートを導入し、細胞の至適生育温度で数時間保温することによって対応付け分子が合成される。合成された両修飾蛋白質は、細胞を破碎することによって回収し次の精製プロセス又は検出プロセスに供することができる。また、そのまま細胞の中で検出プロセスに供することも可能である。

【0141】

以下、本発明の蛋白質等の用途についてさらに説明する。

【0142】

本発明検出方法は、ベイトとプレイとの間の相互作用の検出において、ベイトとして本発明の蛋白質を用いるものである。

【0143】

好ましくは、ベイト及びプレイに特定の様式で分離用修飾及び検出用標識を行い、そして、無細胞翻訳系においてベイトの存在下で、プレイを翻訳により生成させることによりベイトとプレイとを接触させることを主な特徴とするものである。本明細書においては、無細胞翻訳系においてベイトの存在下で、プレイを翻訳により生成させることによりベイトとプレイとを接触させることを「無細胞共翻訳」ともいう。

【0144】

本明細書において、ベイト及びプレイの用語は、物質間の相互作用の解析の技術分野で通常に用いられる意味を有する。すなわち、既知の物質である蛋白質や核酸などをベイト(おとり)と呼び、それと相互作用する物質である蛋白質や核酸などをプレイ(獲物)と呼ぶ。本発明では、プレイは蛋白質であることが好ましい。

【0145】

ここで、ベイトとしては、本発明の蛋白質、又は、本発明の蛋白質を含む限り、あらゆる蛋白質(ペプチドを含む)、核酸、抗体、ホルモンなどのリガンド、金属などの任意のものから構成される複合体が挙げられ、天然のものでも人工のもののもいづれでも構わない。ベイトとしての分子量の制限などは特にない。たとえば蛋白質であれば、機能ドメイン又は機能ドメインを含む完全長蛋白質などが挙げられる。プレイライブラリーを用いる場合は、完全長蛋白質とすることでより網羅的検出が可能となる。

【0146】

また、プレイとしては、好ましくは、蛋白質が用いられる。プレイとしての分子量の制限などは特にない。

【0147】

本発明検出方法は、好ましくは、上述のように、ベイトとプレイとの間の相互作用の検出において、ベイト及びプレイに特定の様式で検出用標識及び分離用修飾を行い、そして、無細胞共翻訳を行うことを主な特徴とするものである。従って、本発明検出方法の好ましい構成は、ベイト及びプレイに特定の様式で検出用標識及び分離用修飾を行い、そして、無細胞共翻訳を行うことを除いて、ベイトとプレイとを接触させ、接触により形成された複合体を検出することを含む、ベイトとプレイとの間の相互作用の通常の方法と同様でよい。

【0148】

ベイト及びプレイの分離用修飾及び検出用標識は、複合体の検出に適合したものが適宜

選択されるが、無細胞共翻訳において、ベイトとプレイとが共に検出用標識で標識されたり、分離用修飾を受けたりしないように行われる必要がある。そのため、プレイは、検出用標識として使用できる蛋白質との融合蛋白質とされるか、又は、対応付け分子とされ、それに応じて、ベイトは分離用修飾を有するものとされる。

【0149】

プレイが融合蛋白質とされる場合には、ベイトは分離用修飾を有するようにする。ベイトが蛋白質である場合には、ベイトは、分離用修飾として使用できる蛋白質との融合蛋白質として、無細胞翻訳系において、ベイトを含む融合蛋白質をコードする mRNA の翻訳が行われることにより無細胞翻訳系に存在させることが好ましい。

【0150】

ベイトが蛋白質の場合の分離用修飾の例としては、蛋白質として、GST蛋白質やTAP法などに用いられているCBP(カルモジュリンビーズとの親和性により分離可能)やプロテインA(IgG-プロテインA親和性により分離可能)、親和性タグとして、各種の抗体タグなどとの融合蛋白質とすることが挙げられる。ベイト自体が分離用修飾として使用できる性質を有する場合には、ベイトをそのまま、分離用修飾を有するベイトとして使用できる。プレイの検出用修飾としては、GFP(green fluorescent protein)などの蛍光蛋白質との融合蛋白質とすることが挙げられる。

【0151】

上記の融合蛋白質をコードする mRNA の調製及びこの mRNA の無細胞翻訳系での翻訳は通常の方法に従って行うことができる。mRNA は、無細胞転写翻訳系において、DNA の転写により生成するものであってもよい。

【0152】

プレイが対応付け分子とされる場合には、ベイトには任意の分離用修飾を施すことができる。ベイトが蛋白質である場合には、上述の分離用修飾の例が挙げられる他、ベイトが核酸やドラッグなどの場合の分離用修飾の例としては、ストレプトアビジンやアビジンと相互作用のあるビオチンなどを利用することが挙げられる。ベイト自体が分離用修飾として使用できる性質を有する場合には、ベイトをそのまま、分離用修飾を有するベイトとして使用できる。

【0153】

対応付け分子とは、表現型と遺伝子型と対応付ける分子を意味する。対応付け分子は、通常には、遺伝子型を反映する塩基配列を有する核酸を含む遺伝子型分子と、表現形の発現に関与する蛋白質を含む表現型分子とが結合してなる分子である。この蛋白質としてプレイを用いることによりプレイを対応付け分子とすることができる。このような対応付け分子は、無細胞翻訳系において、プレイをコードする mRNA の翻訳を、翻訳されたプレイが該 mRNA と会合するように行うこと、又は、無細胞転写翻訳系において、プレイをコードする DNA の転写及び翻訳を、翻訳されたプレイが該 DNA と会合するように行うことにより形成することができる。従って、この製造の際に、ベイトを存在させることにより、無細胞共翻訳を行うことができる。すなわち、下記(1)又は(2)により無細胞共翻訳を行うことができる。

【0154】

(1) 無細胞翻訳系において、前記ベイトの存在下で、前記プレイをコードする mRNA の翻訳を、翻訳されたプレイが該 mRNA と会合するように行うことにより、無細胞翻訳系にプレイを生成させて、ベイトとプレイとを接触させる。

【0155】

(2) 無細胞転写翻訳系において、前記ベイトの存在下で、前記プレイをコードする DNA の転写及び翻訳を、翻訳されたプレイが該 DNA と会合するように行うことにより、無細胞転写翻訳系にプレイを生成させて、ベイトとプレイとを接触させる。

【0156】

以下、上記(1)及び(2)の態様について説明する。

【0157】

(1)の態様では、mRNAが、その3'末端に結合したスパーサー領域と、スパーサー領域に結合した、ペプチド転移反応によってペプチドと結合し得る基を含むペプチドアクセプター領域とを有することにより、翻訳されたプレイが該mRNAと会合することが好ましい。このような対応付け分子を用いる相互作用の検出方法としては、in vitroウイルス方法が挙げられる(図6)。

【0158】

mRNAは、好ましくは、転写プロモーター及び翻訳エンハンサーを含む5'非翻訳領域と、5'非翻訳領域の3'側に結合した、プレイをコードするORF領域と、ORF領域の3'側に結合した、ポリA配列を含む3'末端領域を含む核酸である。好ましくは、ポリA配列の5'側に、SNNS(SはG又はC)配列を含む発現増幅配列(例えば制限酵素XhoIが認識する配列)が更に含まれる。5'末端にCap構造があってもなくても良い。

【0159】

ポリA配列は、少なくとも2残基以上のdA及び/又はrAの混合又は単一のポリA連続鎖であり、好ましくは、3残基以上、より好ましくは6以上、さらに好ましくは8残基以上のポリA連続鎖である。

【0160】

翻訳効率に影響する要素としては、転写プロモーターと翻訳エンハンサーからなる5'UTR、及び、ポリA配列を含む3'末端領域の組み合わせがある。3'末端領域のポリA配列の効果は通常には10残基以下で発揮される。5'UTRの転写プロモーターはT7/T3又はSP6などが利用でき、特に制限はない。好ましくはSP6であり、特に、翻訳のエンハンサー配列としてオメガ配列やオメガ配列の一部を含む配列を利用する場合はSP6を用いることが特に好ましい。翻訳エンハンサーは好ましくはオメガ配列の一部であり、オメガ配列の一部としては、TMVのオメガ配列の一部(029; Gallie D.R., Walbot V. (1992) Nucleic Acids Res., vol. 20, 4631-4638、および、WO 02/48347の図3参照)を含んだものが好ましい。

【0161】

また、翻訳効率に関し、3'末端領域においては、XhoI配列とポリA配列の組み合わせが好ましい。さらに、ORF領域の下流部分、すなわちXhoI配列の上流に親和性タグがついたものとポリA配列の組み合わせが好ましい。親和性タグ配列としては、抗原抗体反応など、蛋白質を検出できるいかなる手段を用いるための配列であればよく、制限はない。好ましくは、抗原抗体反応によるアフィニティー分離分析用タグであるFlag-tag配列又はHis-tag配列である。ポリA配列効果としては、Flag-tag等の親和性タグにXhoI配列がついたものとそこへさらにポリA配列がついたものの翻訳効率が上昇する。ここで、His-tagについては、XhoI配列のない構成でも十分な翻訳効率を示し、有効である。

【0162】

上記の翻訳効率に関し効果のある構成は、対応付け効率にも有効である。

【0163】

5'UTRをSP6+029とし、3'末端領域を、たとえば、Flag+XhoI+A_n(n=8)又はHis+A_n(n=8)とすることで、各長さは、5'UTRで約49bp、3'末端領域で約38bp又は約26bpであり、PCRのプライマーにアダプター領域として組み込める長さである。このため、あらゆるベクターやプラスミドやcDNAライブラリーからPCRによって、5'UTRと3'末端領域をもったコード領域を簡単に作成できる。コード領域において、翻訳はORF領域を超えてされてもよい。すなわち、ORF領域の末端に終止コドンがなくてもよい。

【0164】

ペプチドアクセプター領域は、ペプチドのC末端に結合できるものであれば特に限定されないが、例えば、ピューロマイシン、3'-N-アミノアシルピューロマイシンアミノヌクレオシド(3'-N-Aminoacylpuromycin aminonucleoside, PANS-アミノ酸)、例えばアミノ酸部がグリシンのPANS-Gly、バリンのPANS-Val、アラニンのPANS-Ala、その他、全アミノ酸に対応するPANS-全アミノ酸が利用できる。また、化学結合として3'-アミノアデノシンのアミノ基とアミノ酸のカルボキシル基が脱水縮合した結果形成されたアミド結合でつながった3'-N-アミノアシルアデノシンアミノヌクレオシド(3'-Aminoacyladenine amino

nucleoside, AANS-アミノ酸)、例えばアミノ酸部がグリシンのAANS-Gly、バリンのAANS-Val、アラニンのAANS-Ala、その他、全アミノ酸に対応するAANS-全アミノ酸が利用できる。また、ヌクレオシド又はヌクレオシドとアミノ酸のエステル結合したものなども利用できる。その他、ヌクレオシド又はヌクレオシドに類似した化学構造骨格を有する物質と、アミノ酸又はアミノ酸に類似した化学構造骨格を有する物質を化学的に結合可能な結合様式のものなら全て利用することができる。

【0165】

ペプチドアクセプター領域は、好ましくは、ピューロマイシンもしくはその誘導体、又は、ピューロマイシンもしくはその誘導体と1残基もしくは2残基のデオキシリボヌクレオチドもしくはリボヌクレオチドからなることが好ましい。ここで、誘導体とは蛋白質翻訳系においてペプチドのC末端に結合できる誘導体を意味する。ピューロマイシン誘導体は、ピューロマイシン構造を完全に有しているものに限られず、ピューロマイシン構造の一部が欠落しているものも包含する。ピューロマイシン誘導体の具体例としては、PANS-アミノ酸、AANS-アミノ酸などが挙げられる。

【0166】

ペプチドアクセプター領域は、ピューロマイシンのみの構成でもかまわないが、5'側に1残基以上のDNA及び/又はRNAからなる塩基配列を持つことが好ましい。配列としては、dC-ピューロマイシン、rC-ピューロマイシンなど、より好ましくはdCdC-ピューロマイシン、rCrC-ピューロマイシン、rCdC-ピューロマイシン、dCrC-ピューロマイシンなどの配列で、アミノアシル-tRNAの3'末端を模倣したCCA配列(Philipps, G.R. (1969) Nature 223, 374-377)が適当である。塩基の種類としては、C>(U又はT)>G>Aの順で好ましい。

【0167】

スパーサー領域は、好ましくは、ポリエチレングリコールを主成分としたPEG領域である。スパーサー領域は、通常には、PEG領域の他に、核酸の3'末端に結合できるドナー領域を含む。

【0168】

核酸の3'末端に結合できるドナー領域は、通常、1以上のヌクレオチドからなる。ヌクレオチドの数は、通常には1~15、好ましくは1~2である。ヌクレオチドはリボヌクレオチドでもデオキシリボヌクレオチドでもよい。ドナー領域は修飾物質を有していてもよい。

【0169】

ドナー領域の5'末端の配列は、プレイをコードするコード領域とのライゲーション効率を左右する。コード領域とスパーサー領域をライゲーションさせるためには、少なくとも1残基以上を含むことが必要であり、ポリA配列をもつアクセプターに対しては、少なくとも1残基のdC(デオキシシチジル酸)又は2残基のdCdC(ジデオキシシチジル酸)が好ましい。塩基の種類としては、C>(U又はT)>G>Aの順で好ましい。

【0170】

PEG領域はポリエチレングリコールを主成分とするものである。ここで、主成分とするとは、PEG領域に含まれるヌクレオチドの数の合計が20 bp以下、又は、ポリエチレングリコールの平均分子量が400以上であることを意味する。好ましくは、ヌクレオチドの合計の数が10 bp以下、又は、ポリエチレングリコールの平均分子量が1000以上であることを意味する。

【0171】

PEG領域のポリエチレングリコールの平均分子量は、通常には、400~30,000、好ましくは1,000~10,000、より好ましくは2,000~8,000である。ここで、ポリエチレングリコールの分子量が約400より低いと、このスパーサー領域を含む遺伝子型分子を対応付け翻訳したときに、対応付け翻訳の後処理が必要となることがあるが(Liu, R., Barrick, E., Szostak, J.W., Roberts, R.W. (2000) Methods in Enzymology, vol. 318, 268-293)、分子量1000以上、より好ましくは2000以上のPEGを用いると、対応付け翻訳のみで高効率の対応付けができるため、翻訳の後処理が必要なくなる。また、ポリエチレングリコールの

分子量が増えると、遺伝子型分子の安定性が増す傾向があり、特に分子量1000以上で良好であり、分子量400以下ではDNAスパーサーと性質がそれほどかわらず不安定となることがある。

【0172】

ポリエチレングリコールを主成分とするスパーサー領域を有することによって、対応付け分子がウサギ網状赤血球のみならず小麦胚芽の無細胞翻訳系でも形成可能となり、両翻訳系での遺伝子型分子の安定性が飛躍的に向上し、翻訳後の処理を施すことが不要となる。

【0173】

(2)の態様では、DNAが、蛋白質とストレプトアビジン又はアビジンとの融合蛋白質をコードし、DNAがビオチンにより標識され、DNA一分子がエマルジョンの一區画に含まれる状態で転写及び翻訳が行われることにより、翻訳されたプレイが該DNAと会合することが好ましい。このような対応付け分子を用いる相互作用の検出方法としては、STABLE法が挙げられる。

【0174】

エマルジョンは、通常には、2種の界面活性剤及びミネラルオイルと、無細胞転写翻訳系の反応液を混合して形成されるW/O型のエマルジョンである。W/O型のエマルジョンを形成するには、通常には、界面活性剤のHLB(hydrophile-lipophile balance)値が3.5~6である必要がある。2種の界面活性剤を混合した場合のHLB値は、個々の界面活性剤のHLB値から簡単な計算式で求められる。例えば、Span 85(HLB=1.8及びTween 80(HLB=15.0)を、それぞれ40.2 μ l及び9.8 μ lの割合で混合することによりHLB=4.4となる。界面活性剤とミネラルオイルの割合は、通常1:18(容量比)である。また、反応液の割合はエマルジョン全体に対して1~50%(容量比)であり、通常は5%である。界面活性剤とミネラルオイルの混合物に、攪拌しながら、低温で、反応液をいくつかに分けて添加し、混合することによりエマルジョンを形成することができる。転写及び翻訳の反応は、エマルジョンの温度を上げることにより、開始させることができる。

【0175】

プレイをコードするDNAの調製及びこのDNAの無細胞転写翻訳系での転写及び翻訳は通常の方法に従って行うことができる。

【0176】

上述のように、ベイト及びプレイに特定の様式で検出用標識及び分離用修飾を行うことにより、無細胞共翻訳により形成された複合体を特異的に検出することができる。

【0177】

ベイトとプレイの無細胞共翻訳において、無細胞共翻訳を行う無細胞翻訳系(無細胞転写翻訳系を含む)については、大腸菌*E. coli*、ウサギ網状赤血球、小麦胚芽の系などいずれでも構わない。in vitroウイルス法では、対応付け分子の形成は、大腸菌*E. coli*ではかなり不安定であるが、ウサギ網状赤血球の系(Nemoto N, Miyamoto-Sato E, Yanagawa H. (1997) FEBS Lett. 414, 405; Roberts R.W, Szostak J.W. (1997) Proc. Natl. Acad. Sci. USA 94, 12297)では安定であることが確認されており、さらに小麦胚芽の系(特開2002-176987)ではより安定であることが確認されている。STABLE法では、大腸菌*E. coli*、ウサギ網状赤血球、小麦胚芽の系などいずれでも構わない。

【0178】

無細胞共翻訳における翻訳又は転写及び翻訳の条件は、用いる無細胞翻訳系に応じて適宜選択される。

【0179】

無細胞翻訳系に添加するベイトとプレイのテンプレートは、無細胞翻訳系が転写も生じる無細胞転写翻訳系であれば、RNA又はDNAのどちらでも構わない。

【0180】

以下、ベイトとして用いるのに好ましい翻訳テンプレートの例について説明する。

【0181】

本態様の共翻訳スクリーニングにおけるベイトとして、図7に示すように、蛋白質に翻訳される情報を持つコード部とPEGスペーサー部からなることを特徴とする翻訳テンプレートを利用する。コード部は、蛋白質に翻訳される情報であり、どのような配列でも良いが、好ましくは、コード部の3'末端領域にアクセプター(A配列)を持つ、あるいは、コード部の3'末端領域にアクセプター(A配列)を持ち、かつA配列の5'上流に翻訳増幅配列(X配列)を持つことを特徴とする。コード部のA配列として、短いポリA配列を含む。短いポリA配列とは、通常には2~10塩基のAからなる配列である。X配列として、(C又はG)NN(C又はG)配列を有する配列、たとえば、XhoI配列を有することを特徴とする。PEGスペーサー部は、ポリエチレングリコールを主成分としたPEG領域、コード部と連結するためのドナー領域、および3'末端にCCA領域を持つ。PEGスペーサー部は、ドナー領域のみ、CCA領域のみでもかまわないが、好ましくは、ポリエチレングリコールを主成分としたPEG領域を含む構成をとる。CCA領域は、該翻訳テンプレートによって翻訳された蛋白質と、ペプチド転移反応によって結合する機能を有しないことを特徴とする。PEG領域のポリエチレングリコールの分子量は、500以上であることを特徴とする。また、ドナー領域及び/又はCCA領域において、少なくとも1つの機能付与ユニット(F)を含むことを特徴とする。機能付与ユニット(F1及び/又はF2)が、該翻訳テンプレート及び/又は該翻訳テンプレートから翻訳された蛋白質を固定化又は蛍光ラベル化することを特徴とする。固定化物質としてビオチンなどが考えられ、蛍光性物質として、フルオレセイン、Cy5、又はローダミンググリーン(RhG)などが考えられる。これらのコード部や翻訳テンプレート、およびそのライブラリー、さらに、リボソーム上で翻訳された蛋白質やそのライブラリーに関するものである。

【0182】

ベイトの翻訳テンプレート(図7のA)は、コード分子(図7のB)に由来するコード部とPEGスペーサー分子(図7のC)に由来するPEGスペーサー部からなる。本態様では、基本的にはコード部の配列によらず、コード部にPEGスペーサー部を連結(ライゲーション)することでその安定性が向上して翻訳効率を向上出来る。しかしながら、さらにコード部の構成やPEGスペーサー部の種類によって、その翻訳効率をより向上させることが可能である。以下にその詳細を記載する。

【0183】

本態様のコード部(図7のB)は、5'末端領域、ORF領域、3'末端領域からなり、5'末端にCap構造があってもなくても良い。また、コード部の配列には特に制限はなく、あらゆるベクターやプラスミドに組み込まれたものとしての利用が考えられる。また、コード部の3'末端領域は、A配列としてポリA_x8配列、又はX配列としてXhoI配列や4塩基以上でSNNS(SはG又はC)の配列を持つもの、およびA配列とX配列の組み合わせとしてのXA配列がある。A配列、X配列、又はXA配列の上流に親和性タグ配列としてFlag-tag配列、からなる構成が考えられる。ここで、親和性タグ配列としてはHA-tagやIgGのプロテインA(zドメイン)などの抗原抗体反応を利用したものやHis-tagなど、蛋白質を検出又は精製できるいかなる手段を用いるための配列でもかまわない。ここで、翻訳効率に影響する範囲としては、XA配列の組み合わせが重要であり、X配列のなかで、最初の4塩基が重要であり、SNNSの配列を持つものが好ましい。また、5'末端領域は、転写プロモーターと翻訳エンハンサーからなり、転写プロモーターはT7/T3又はSP6などが利用でき、特に制限はないが、小麦の無細胞翻訳系では、翻訳のエンハンサー配列としてオメガ配列やオメガ配列の一部を含む配列を利用することが好ましく、プロモーターとしては、SP6を用いることが好ましい。翻訳エンハンサーのオメガ配列の一部(029)は、TMVのオメガ配列の一部を含んだものである(Gallie D.R., Walbot V. (1992) Nucleic Acids Res., vol. 20, 4631-4638、およびWO 02/48347の図3参照)。コード部のORF領域については、DNA及び/又はRNAからなるいかなる配列でもよい。遺伝子配列、エキソン配列、イントロン配列、ランダム配列、又は、いかなる自然界の配列、人為的配列が可能であり、配列の制限はない。

【0184】

本態様のPEGスペーサー分子(図7のC)は、CCA領域、PEG領域、ドナー領域からなる。

最低限必要な構成は、ドナー領域である。翻訳効率に影響する範囲としては、ドナー領域のみならずPEG領域を持つものが好ましく、さらにアミノ酸との結合能力のないピューロマイシンを持つことが好ましい。PEG領域のポリエチレングリコールの分子量の範囲は、400~30,000で、好ましくは1,000~10,000、より好ましくは2,000~6,000である。また、CCA領域にはピューロマイシンを含む構成と含まない構成が可能であり、ピューロマイシンについては、ピューロマイシン (Puromycin)、3'-N-アミノアシルピューロマイシンアミノヌクレオシド (3'-N-Aminoacylpuromycin aminonucleoside, PANS-アミノ酸)、例えばアミノ酸部がグリシンのPANS-Gly、バリンのPANS-Val、アラニンのPANS-Ala、その他、全アミノ酸に対応するPANS-全アミノ酸が利用できる。また、化学結合として3'-アミノアデノシンのアミノ基とアミノ酸のカルボキシル基が脱水縮合した結果形成されたアミド結合でつながった3'-N-アミノアシルアデノシンアミノヌクレオシド (3'-Aminoacyladenine aminonucleoside, AANS-アミノ酸)、例えばアミノ酸部がグリシンのAANS-Gly、バリンのAANS-Val、アラニンのAANS-Ala、その他、全アミノ酸に対応するAANS-全アミノ酸が利用できる。また、ヌクレオシド又はヌクレオシドとアミノ酸のエステル結合したものなども利用できる。その他、ヌクレオシド又はヌクレオシドに類似した化学構造骨格を有する物質と、アミノ酸又はアミノ酸に類似した化学構造骨格を有する物質を化学的に結合可能な結合様式のものなら全て利用することができる。本翻訳テンプレートでは、以上のピューロマイシン誘導体のアミノ基がアミノ酸と結合する能力を欠いたあらゆる物質、およびピューロマイシンを欠いたCCA領域も考えられるが、リボソーム上で蛋白質と結合不能なピューロマイシンを含むことで、より翻訳効率を高められる。その理由は定かではないが、蛋白質と結合不能なピューロマイシンがリボソームを刺激することでターンオーバーが促進される可能性がある。CCA領域(CCA)の5'側に1残基以上のDNA及び/又はRNAからなる塩基配列を持つことが好ましい。塩基の種類としては、C>(U又はT)>G>Aの順で好ましい。配列としては、dC-ピューロマイシン、rC-ピューロマイシンなど、より好ましくはdCdC-ピューロマイシン、rCrC-ピューロマイシン、rCdC-ピューロマイシン、dCrC-ピューロマイシンなどの配列で、アミノアシル-tRNAの3'末端を模倣したCCA配列(Philipps G.R. (1969) Nature 223, 374-377)が適当である。本発明の一態様では、これらのピューロマイシンが何らかの方法でアミノ酸と結合不可能となっている。

【0185】

本態様のPEGスペーサー部は修飾物質(F1及び/又はF2)を有する構成が可能である。このことによって、翻訳テンプレートを回収、精製による再利用、あるいは固定化などのためのタグとして利用することが出来る。少なくとも1残基のDNA及び/又はRNAの塩基に修飾物質として、蛍光物質、ビオチン、又はHis-tagなど各種分離タグなどを導入したものが可能である。また、コード部の5'末端領域をSP6+029とし、3'末端領域を、たとえば、Flag+XhoI+An(n=8)とすることで、各長さは、5'末端領域で約60bp、3'末端領域で約40bpであり、PCRのプライマーにアダプター領域として設計可能な長さである。これによって新たな効果が生み出された。すなわち、あらゆるベクターやプラスミドやcDNAライブラリーからPCRによって、本態様の5'末端領域と3'末端領域をもったコード部を簡単に作成可能となり、このコード部に、3'UTRの代わりとしてPEGスペーサー部をライゲーションすることで、翻訳効率の高い翻訳テンプレートを得られる。

【0186】

本態様のPEGスペーサー分子とコード分子のライゲーションは、その方法については、一般的なDNAリガーゼを用いるものや光反応による連結など何でもよく、特に限定されるものではない。RNAリガーゼを用いるライゲーションでは、コード部でライゲーション効率に影響を与える範囲としては3'末端領域のA配列が重要であり、少なくとも2残基以上のdA及び/又はrAの混合又は単一のポリA連続鎖であり、好ましくは、3残基以上、より好ましくは6から8残基以上のポリA連続鎖である。PEGスペーサー部のドナー領域の5'末端のDNA及び/又はRNA配列は、ライゲーション効率を左右する。コード部とPEGスペーサー部を、RNAリガーゼでライゲーションするためには、少なくとも1残基以上を含むことが必要であり、ポリA配列をもつアクセプターに対しては、少なくとも1残基のdC(デオキシシチ

ジル酸)又は2残基のdCdC(ジデオキシシチジル酸)が好ましい。塩基の種類としては、C>(U又はT)>G>Aの順で好ましい。さらに、ライゲーション反応時に、PEG領域と同じ分子量のポリエチレングリコールを添加することが好ましい。

【0187】

次に、プレイとして用いるのに好ましい翻訳テンプレートの例について説明する。

【0188】

本態様の共翻訳スクリーニングにおけるプレイとして、図8に示すように、翻訳テンプレートによってC末端修飾された蛋白質(=対応付け分子)を利用する。翻訳テンプレートは、蛋白質に翻訳される情報を持つコード部とPEGスペーサー部からなる。コード部の3'末端にA配列を有し、A配列は、短いポリA配列を含む。PEGスペーサー部は、ポリエチレングリコールを主成分としたPEG領域において、ポリエチレングリコールの分子量が400以上であることを特徴とする、また、ドナー領域及び/又はCCA領域において、少なくとも1つの修飾物質(F1及び/又はF2)を含むことを特徴とする。また、CCA領域は、該翻訳テンプレートによって翻訳された蛋白質と、ペプチド転移反応によって結合する機能を有することを特徴とし、代表的にはCCA領域にピューロマイシンを有する。また、修飾物質(F1及び/又はF2)が、該翻訳テンプレート及び/又は該翻訳テンプレートから翻訳された蛋白質を固定化又は蛍光ラベル化することを特徴とする。固定化物質としてビオチンなどが考えられ、蛍光性物質として、フルオレセイン、Cy5、又はローダミンググリーン(RhG)などが考えられる。これら、コード部および翻訳テンプレート、およびそのライブラリーが、リボソーム上で翻訳されることにより合成される蛋白質(=対応付け分子)および蛋白質(=対応付け分子)のライブラリーに関するものである。

【0189】

プレイは、翻訳テンプレートを用いた翻訳によって合成された、翻訳テンプレートでC末端修飾された蛋白質(図8のA;対応付け分子)であり、翻訳テンプレート(図8のB)と、PEGによってC末端修飾された蛋白質(図8のC)の構成に特徴を持つ。以下詳細に記述する。

【0190】

翻訳テンプレート(図8のB)のPEGスペーサー部は、ピューロマイシンがアミノ酸と連結できることを特徴とする以外は上記のベイトとして用いるのに好ましい翻訳テンプレートと同様である。また、コード部も上記のベイトとして用いるのに好ましい翻訳テンプレートと同様であるが、特に、対応付けに適した構成としては、3'末端領域をA配列にすることが重要であり、トータル蛋白の対応付けの効率が著しく向上してフリー蛋白質の量が激減する。ここでも、コード部の5'末端領域をSP6+029とし、3'末端領域を、たとえば、Flag+XhoI+An(n=8)とすることで、各長さは、5'末端領域で約60bp、3'末端領域で約40bpであり、PCRのプライマーにアダプター領域として設計できる長さである。これによって、あらゆるベクターやプラスミドやcDNAライブラリーからPCRによって、本態様の5'末端領域と3'末端領域をもったコード部を簡単に作成可能となり、PEGスペーサー部をライゲーションすることで、対応付け効率の高い翻訳テンプレートが得られる。

【0191】

本態様のPEGによってC末端修飾された蛋白質(図8のC)は、蛋白質の相互作用検出などにおいて、コード部を利用しない場合、たとえば、FCCS測定、蛍光リーダー、プロテインチップなどに応用する場合は、RNase Aなどで意図的に切断してもよい。切断することによって、コード部の妨害による蛋白質間相互作用の検出の困難性が解消出来る。また、単独の対応付け分子をプレートやビーズやスライドガラスに固定することも可能である。

【0192】

無細胞共翻訳を、図9を参照して説明する。図9に示すように、ベイトの存在下でプレイがin vitroで翻訳される。図9のA及びBに示されるように、ベイトが蛋白質であって、無細胞翻訳系でプレイと同時に翻訳される場合と、ベイトが、核酸やホルモンなどであって、無細胞翻訳系に添加される場合がある。図9に示すように、プレイは融合蛋白質又は対応付け分子とされる。

【0193】

複合体は、ベイトと一つのプレイが結合して形成されること（I）の他に、ベイトに結合したプレイにさらに別のプレイが結合することにより形成されること（II）もある。

【0194】

本発明検出方法によれば、in vitroで複合体の形成を行うことができるので、一貫してin vitroで蛋白質間又は核酸-蛋白質間などの相互作用を検出できる。

【0195】

ベイトが蛋白質である場合は、ベイトとしては、目的蛋白質との相互作用のための機能ドメインのみの蛋白質、機能ドメインを含む蛋白質、又は完全長蛋白質などが挙げられる。ここで、完全長蛋白質を用いることは、複数の機能ドメインを有することが一般に予測されるため、さらに網羅的にプレイを検出可能となることから、好ましい。完全長蛋白質は、単独で完全長の蛋白質でもよいし、完全長の蛋白質を再構成する複数のベイトの集まりでもよい。

【0196】

ベイトは、図10に示したように、複合体であってもよく、これを「複合ベイト」と呼ぶ。複合体にすることによって、より非特異的な吸着を減らすことができ、かつ完全長蛋白質と同様の効果として、より網羅的にプレイを検出することが可能となる。

【0197】

以上のように、無細胞共翻訳で考えられる複合体としては、単独のベイトと単独のプレイの複合体、複合ベイトとプレイの複合体、ベイトと複数のプレイの複合体、及び、複合ベイトと複数のプレイの複合体が可能である。従って、本発明検出法により検出可能な相互作用は、ベイトとプレイとの間の直接の相互作用だけでなく、複合体を形成するための間接的な相互作用をも包含するものである。

【0198】

本発明における無細胞共翻訳で最も重要なことは、蛋白質がネイティブな状態でフォールディングしており、翻訳された後の変性していない状態であり、相互作用するべきベイトとプレイ又はベイトとベイトやプレイとプレイが無細胞翻訳系に共存しており、速やかに相互作用できるということと考えられる。このことは、別々に翻訳して翻訳直後に混合して共存させるよりも、共に翻訳したものの方が優れた結果が得られたことにより支持される。すなわち、in vitroで翻訳された蛋白質がネイティブなフォールディング状態で、蛋白質又は核酸などに出会うことができるため、速やかに相互作用による複合体の形成が可能となったためと思われる。

【0199】

従来の相互作用の検出法では、ベイトを大腸菌で大量に発現精製する必要があった。例えば、TAP法などでベイトとプレイの相互作用を細胞で発現させる場合は、最低一ヶ月の準備が必要であった。また、GST融合蛋白によるプルダウン法を採用しているmRNAディスプレイ法では、ベイトを大腸菌などで大量に発現させて精製するため、最低2～3週間かかり、大腸菌で発現しないものはベイトに出来ないなどの問題があり、さらに、プレイと相互作用させるにはプレイの50～100倍の量のベイトを添加する必要があった。無細胞共翻訳では、無細胞翻訳系において、ほぼ同量のmRNA又はDNAテンプレートを添加すればよいだけとなり、ベイトを細胞で発現させる必要は全くなり作業時間の大幅な短縮が行える。さらに、複合ベイトや完全長蛋白質によって、ベイトとプレイの相互作用をより強化し特異的なものとし、非特異的な結合の検出を回避することができる。また、複合ベイトによって、その第二のベイトと相互作用するより多くのプレイを網羅的に解析できる。

【0200】

これまで、一貫してin vitroで相互作用による複合体形成とスクリーニングを実現するシステムは存在しなかったが、以上の本発明検出法によって、ベイトも含めて完全にin vitroで翻訳とスクリーニングを行って、蛋白質間又は蛋白質-核酸間の相互作用を非特異的な検出を回避しつつ網羅的に検出可能なシステムを構築できる。従って、本発明は、本発明検出方法を利用したスクリーニング方法も提供する。

【0201】

本発明スクリーニング法は、ベイトとプレイが無細胞共翻訳を通して相互作用して複合体を形成し、複合体のスクリーニングによってベイトと相互作用するプレイを解析することを特長とする。従って、本発明スクリーニング方法は、本発明検出方法により、ベイトとプレイとの間の相互作用を検出する検出工程を含む他は、ベイトとプレイとの間の相互作用を検出する検出工程、及び、相互作用が検出されたプレイを選択する選択工程を含む、ベイトと相互作用するプレイの通常のスクリーニング方法と同様でよい。

【0202】

本発明スクリーニング方法は、選択工程で選択されたプレイを調製する調製工程をさらに含み、調製されたプレイを、検出工程で使用されたベイトの代わりに又はそのベイトと共に用いて、検出工程、選択工程及び調製工程を繰り返すことが好ましい。この態様は、例えば、図10に示すように、1)プレイ及びベイトが相互作用を形成する無細胞翻訳系における無細胞共翻訳の工程、2)ベイトと相互作用しているプレイを検出するスクリーニングの工程、3)プレイを分析及び解析する工程、及び4)3)で分析及び解析されたプレイを新たな次のベイトとし、1)から繰り返す工程から構成される。1)及び2)の工程が検出工程及び選択工程に相当し、3)の工程が調製工程に相当する。すなわち、検出工程のうちの、ベイトとプレイを接触させる工程が無細胞共翻訳の工程に相当し、検出工程のうちの複合体の検出及び選択工程がスクリーニングの工程に相当する。

【0203】

本発明スクリーニング法では、選択工程で選択されたプレイを再度検出工程に付してもよい。

【0204】

本発明スクリーニング法では、ベイトと複数のプレイの集団であるプレイ・ライブラリーとの無細胞共翻訳を行い、スクリーニングの工程において、2つ以上のプレイが検出されてもよい。

【0205】

図9に示すように、複合ベイトとプレイが共存し、相互作用によって複合ベイトとプレイの複合体を形成する場合がある。この無細胞共翻訳で、プレイ・ライブラリーの複数のプレイがベイトと共存し、相互作用によってベイトと複数のプレイの複合体を形成することによって、スクリーニングにおいて、一挙に網羅的な相互作用する複数のプレイを検出できる。また、ベイトが完全長蛋白質であることによって、完全長蛋白質は一般に相互作用の機能ドメインを複数含むので、より多くのプレイを網羅的に検出可能となる。

【0206】

さらに、図10に示すように、複合ベイトと相互作用する複数のプレイの複合体を形成することによって、複合ベイトと相互作用する複数のプレイを検出でき、また、第二のベイトがベイトとプレイの相互作用の補強剤となり、より特異的な相互作用が実現されることによって、網羅的検出における非特異的検出の回避が可能となる。in vitroウイルス法やSTABLE法など進化分子工学的手法では、プレイは対応付け分子(fusion)となる。プレイ・ライブラリーや複数のプレイを用いた場合の複合体の形成では、プレイは直接ベイトと相互作用する場合としない場合がある。

【0207】

複合体のスクリーニングにより得られた複合体が対応付け分子である場合には、図11に示すように、複合体を形成するプレイをRT-PCR又はPCRにより検出し、さらに、PCR産物をプレイとして再スクリーニングする(プレイの再構築)、あるいは、PCR産物から解析したプレイを新たな次のベイトとしてスクリーニングしてもよい。ここで、PCR産物から再スクリーニングする、あるいは、PCR産物から解析したプレイを新たな次のベイトとしてスクリーニングする方法は、in vitroウイルス法やSTABLE法など進化分子工学的手法においてのみ可能であり、プルダウン法、TAP法など蛋白質を直接解析する方法ではできない。

【0208】

対応付け分子を用いた場合には、スクリーニングの後、RT-PCR又はPCRによって蛋白質プレイの遺伝子配列を知ることが出来る。図9及び10に示すように、ここでの蛋白質プレイとは、ベイトと相互作用しているプレイ又はそのプレイと相互作用しているプレイなどであり、ベイトと相互作用しているすべての複数のプレイが網羅的に解析できる。さらにプレイの再スクリーニングが必要な場合は、RT-PCR又はPCRの産物であるDNAテンプレートを転写し、同じサイクルを繰り返す。また、RT-PCR又はPCRとそれに続くシーケンスによってプレイが定まった場合は、その蛋白質プレイはベイトとして使えるようになる。はじめのベイトに対して相互作用するプレイが複数個見つければ、複合ベイトを形成することが出来るようになり、さらにより多くのプレイを検出することが出来るようになる。

【0209】

無細胞共翻訳を用いると、プルダウン法やTAP法においても一貫してin vitroで蛋白質間相互作用を検出できることになるが、TAP法では対応付け分子を形成していないので、プレイの解析において直接的に蛋白質を解析しなければならない。そこで、プルダウン法やTAP法をスクリーニングの方法としてin vitroウイルス法やSTABLE法に応用すれば、対応付け分子を形成しているので、RT-PCR又はPCRによって、相互作用するプレイの解析においてその遺伝子配列を簡単に検出することが出来る。さらに、無細胞共翻訳を用いると、in vitroウイルス法やSTABLE法において、一貫してin vitroで蛋白質間相互作用を検出できることになる。また、プレイの数が莫大な場合は、サイクルを回すことで再スクリーニングによりプレイを絞り込むことが可能である。また、解析されたプレイは、次の解析では、ベイトとして使うことができ、ベイトの数が増えれば、ベイトの複合化が進み、さらなるプレイが検出されることにつながる。このように、プレイをベイトとして次のサイクルで使用することは、対応付け分子を用いるin vitroウイルス法やSTABLE法などでのみ簡単に実現できる。しかしながら、mRNAディスプレイなどの方法では、新しいベイトのGST融合蛋白を大腸菌で大量合成と精製が必要であり、ベイトの用意に時間がかかり困難である。無細胞共翻訳によれば、その必要もなく簡単にサイクルを回すことが出来る。

【0210】

無細胞共翻訳後の複合体のスクリーニングにおいて、無細胞共翻訳によって出来た複合体を壊すことなくプレイを網羅的にスクリーニングできることが好ましい。このために、親和性タグなどによってベイトに固定化の仕組みを持たせ、ベイトと相互作用するプレイを検出してもよい。その固定化の仕組みは、いかなるものでも構わない。たとえば、既存のTAP法などのように、IgG-プロテインA親和性やカルモジュリンビーズを用いた2段階のスクリーニングを行う方法、あるいはプルダウン法のように、ストレプトアビジン又はアビジン-ビオチン親和性、GST-tag、Flag-tag、T7-tag、His-tagなどを利用した一段階又は二段階のスクリーニングを行う方法が挙げられる。

【0211】

プレイ・ライブラリーとしては、cDNAライブラリー(ランダムプライミング・ライブラリー、dTプライミング・ライブラリー)、ランダム・ライブラリー、ペプチド・ライブラリー、ホルモン・ライブラリー、抗体・ライブラリー、リガンド・ライブラリー、医薬化合物ライブラリーなどが挙げられ、いかなるライブラリーでも構わない。たとえば、プレイ・ライブラリーとしてランダムプライミング・cDNAライブラリーを用いた場合、このライブラリーには完全長プレイは望めないが、機能ドメインを含むプレイは期待できる。このようなライブラリーは、特に、複合ベイトや完全長蛋白質との組み合わせによるスクリーニングに用いると、プレイの網羅的検出に有効となる。

【0212】

ランダムプライミングライブラリーの例としては、マルチクローニングサイト(MCS)の5'側に、転写プロモーターとしてSP6のRNAポリメラーゼのプロモーター(SP6)と、翻訳エンハンサーとしてタバコモザイクウイルスのTMVオメガ配列の一部(029)とを含んだ5'非翻訳(UTR)領域を持ち、かつMCSの3'側に親和タグ配列として、抗原抗体反応によるアフィニティー分離分析用タグであるFlag-tag配列を、MCSに組み込まれた挿入配列から発現した蛋白質のC末端にFlag-tagが付加されるように含む3'末端を持つベクターのMCSに、ランダ

ムプライミングで得られた cDNA が組み込まれたものが挙げられる。

【0213】

上記の本発明検出方法は、ベイトとプレイトを接触させ複合体を形成させる工程を含んでいる。従って、この工程に準じて、ベイトとそのベイトと相互作用するプレイトの複合体を形成させる方法が提供される。

【0214】

本発明形成方法は、ベイトとベイトと相互作用する蛋白質であるプレイトの複合体の形成において、ベイトとして本発明の蛋白質を用いるものであり、好ましくは、さらに、ベイト及びプレイトに特定の様式で検出用標識及び分離用修飾を行い、そして、無細胞共翻訳を行うことを主な特徴とするものである。従って、本発明形成方法の好ましい構成は、ベイト及びプレイトに特定の様式で検出用標識及び分離用修飾を行い、そして、無細胞共翻訳を行うことを除いて、ベイトとそのベイトと相互作用するプレイトを接触させることを含む、ベイトとプレイトの複合体の通常の形成方法と同様でよい。ベイト及びプレイトの特定の様式での検出用標識及び分離用修飾ならびに無細胞共翻訳については、本発明検出方法に関し説明した通りでよい。

【0215】

本発明形成方法では、相互作用が既知のベイトとプレイトの間の複合体だけでなく、ベイトと、複数のプレイトからなるプレイトライブラリーとを接触させることにより、ベイトとそのベイトと相互作用するプレイトを接触させる工程を行うことによって、相互作用が未知の要素を含む複合体を形成することもできる。

【0216】

その他の本発明の蛋白質の利用方法としては以下のものが挙げられる。

【0217】

本発明の蛋白質を用いた、蛍光相関分光法、蛍光イメージングアナライズ法、蛍光共鳴エネルギー移動法、エバネッセント場分子イメージング法、蛍光偏光解消法、表面プラズモン共鳴法、又は、固相酵素免疫検定法により行われる蛋白質と物質の相互作用解析方法。

【0218】

本発明の蛋白質を用い、該蛋白質の C 末端に結合したコード部の塩基配列の増幅により蛋白質と物質の相互作用を検出する方法。

【0219】

本発明の蛋白質を用い、無細胞共翻訳法や無細胞共翻訳スクリーニング法を用いることを特徴とする蛋白質と物質の相互作用を検出する方法。

【0220】

本発明の蛋白質を用い、蛋白質を蛍光ラベル化及び/又は固定化することを特徴とする、蛋白質と物質の相互作用解析方法。

【0221】

本発明の蛋白質を用い、in vitro で蛋白質又は物質の相互作用を解析する方法。

【0222】

本発明の蛋白質を用い、in vitro で共翻訳法を利用することを特徴とする蛋白質又は物質との相互作用を解析する方法。

【0223】

本発明の蛋白質を用い、in vivo で蛋白質又は物質との相互作用を解析する方法。

【0224】

本発明の蛋白質をコードする核酸を用いた、上記の相互作用解析方法。

【0225】

また、以下のものも挙げられる。

【0226】

蛋白質と標的分子との間の相互作用を解析する方法であって、該蛋白質を含む、修飾剤が C 末端に結合した C 末端修飾蛋白質を用いることを特徴とする方法。相互作用の解析は

、蛍光相関分光法、蛍光イメージングアナライズ法、蛍光共鳴エネルギー移動法、エバネッセント場分子イメージング法、蛍光偏光解消法、表面プラズモン共鳴法、又は、固相酵素免疫検定法により行うことができる。C末端修飾蛋白質を固定化してもよい。標的分子が固定されたアレイ上にC末端修飾蛋白質を添加し、該標的分子と特異的に結合した該C末端修飾蛋白質を検出してもよい。

【0227】

本態様の解析方法においては、通常には、上記で得られた本発明修飾蛋白質と標的分子を、修飾物質の種類や反応系の種類などにより適宜組み合わせることで接触せしめ、該本発明修飾蛋白質又は該標的分子が発する信号において両分子間の相互作用に基づいて発生される上記信号の変化を測定することにより相互作用を解析する。相互作用の解析は、例えば、蛍光相関分光法、蛍光イメージングアナライズ法、蛍光共鳴エネルギー移動法、エバネッセント場分子イメージング法、蛍光偏光解消法、表面プラズモン共鳴法、又は、固相酵素免疫検定法により行われる。これらの方法の詳細については下記で説明する。

【0228】

「標的分子」とは、本発明修飾蛋白質と相互作用する分子を意味し、具体的には蛋白質、核酸、糖鎖、低分子化合物などが挙げられ、好ましくは、蛋白質又はDNAである。

【0229】

蛋白質としては、本発明修飾蛋白質と相互作用する能力を有する限り特に制限はなく、蛋白質の全長であっても結合活性部位を含む部分ペプチドでもよい。またアミノ酸配列、およびその機能が既知の蛋白質でも、未知の蛋白質でもよい。これらは、合成されたペプチド鎖、生体より精製された蛋白質、あるいはcDNAライブラリー等から適当な翻訳系を用いて翻訳し、精製した蛋白質等でも標的分子として用いることができる。合成されたペプチド鎖はこれに糖鎖が結合した糖蛋白質であってもよい。これらのうち好ましくはアミノ酸配列が既知の精製された蛋白質か、あるいはcDNAライブラリー等から適当な方法を用いて翻訳および精製された蛋白質を用いることができる。

【0230】

核酸としては、本発明修飾蛋白質と相互作用する能力を有する限り、特に制限はなく、DNA又はRNAも用いることができる。また、塩基配列又は機能が既知の核酸でも、未知の核酸でもよい。好ましくは、蛋白質に結合能力を有する核酸としての機能、および塩基配列が既知のものか、あるいはゲノムライブラリー等から制限酵素等を用いて切断単離してきたものを用いることができる。

【0231】

糖鎖としては、本発明修飾蛋白質と相互作用する能力を有する限り、特に制限はなく、その糖配列又は機能が、既知の糖鎖でも未知の糖鎖でもよい。好ましくは、既に分離解析され、糖配列又は機能が既知の糖鎖が用いられる。

【0232】

低分子化合物としては、本発明修飾蛋白質と相互作用する能力を有する限り、特に制限はない。機能が未知のものでも、あるいは蛋白質に結合する能力が既に知られているものでも用いることができる。

【0233】

これら標的分子が本発明修飾蛋白質と行う「相互作用」とは、通常は、蛋白質と標的分子間の共有結合、疎水結合、水素結合、ファンデルワールス結合、および静電力による結合のうち少なくとも1つから生じる分子間に働く力による作用を示すが、この用語は最も広義に解釈すべきであり、いかなる意味においても限定的に解釈してはならない。共有結合としては、配位結合、双極子結合を含有する。また静電力による結合とは、静電結合の他、電気的反発も含有する。また、上記作用の結果生じる結合反応、合成反応、分解反応も相互作用に含有される。

【0234】

相互作用の具体例としては、抗原と抗体間の結合および解離、蛋白質レセプターとリガンドの間の結合および解離、接着分子と相手方分子の間の結合および解離、酵素と基質の

間の結合および解離、核酸とそれに結合する蛋白質の間の結合および解離、情報伝達系における蛋白質同士の間の結合と解離、糖蛋白質と蛋白質との間の結合および解離、又は糖鎖と蛋白質との間の結合および解離が挙げられる。

【0235】

用いられる標的分子は、態様に応じて修飾物質により修飾して用いることができる。修飾物質は、通常、蛍光性物質などの非放射性修飾物質から選択される。蛍光物質としては、フリーの官能基（例えばカルボキシル基、水酸基、アミノ基など）を持ち、蛋白質、核酸等の上記標的物質と連結可能な種々の蛍光色素、例えばフルオレセイン系列、ローダミン系列、Cy3、Cy5、エオシン系列、NBD系列などのいかなるものであってもよい。その他、色素など修飾可能な化合物であれば、その化合物の種類、大きさは問わない。

【0236】

これらの修飾物質は、標的分子と本発明修飾蛋白質との間の相互作用に基づいて発生される信号の変化の測定又は解析方法に適したものが適宜用いられる。

【0237】

上記修飾物質の標的分子への結合は、それ自体既知の適当な方法を用いて行うことができる。具体的には、例えば、標的分子が蛋白質の場合、WO 02/48347に記載されたC末端を修飾する方法等を用いることができる。また標的分子が核酸の場合は、予め修飾物質を共有結合などで結合させたオリゴDNAプライマーを用いたPCRを行う方法などによって簡便に修飾することができる。

【0238】

また、本発明修飾蛋白質又は本発明に用いられる標的分子は態様に応じて、固相に結合させる（即ち、固定化する）場合があるが、固相に結合させる方法としては、修飾物質を介して結合させるものと、それ以外の部分により結合させるものが挙げられる。

【0239】

修飾物質を介して結合させる場合に用いられる修飾物質は、通常には、特定のポリペプチドに特異的に結合する分子（以下、「リガンド」と称することがある。）であり、固相表面には該リガンドと結合する特定のポリペプチド（以下、「アダプター蛋白質」と称することがある）を結合させる。アダプター蛋白質には、結合蛋白質、受容体を構成する受容体蛋白質、抗体なども含まれる。

【0240】

アダプター蛋白質／リガンドの組み合わせとしては、例えば、アビジンおよびストレプトアビジン等のビオチンおよびイミノビオチン結合蛋白質／ビオチン又はイミノビオチン、マルトース結合蛋白質／マルトース、G蛋白質／グアニンヌクレオチド、ポリヒスチジンペプチド／ニッケル又はコバルト等の金属イオン、グルタチオン-S-トランスフェラーゼ／グルタチオン、DNA結合蛋白質／DNA、抗体／抗原分子（エピトープ）、カルモジュリン／カルモジュリン結合ペプチド、ATP結合蛋白質／ATP、又はエストラジオール受容体蛋白質／エストラジオールなどの各種受容体蛋白質／そのリガンドなどが挙げられる。

【0241】

これらの中で、アダプター蛋白質／リガンドの組み合わせとしては、アビジンおよびストレプトアビジンなどのビオチンおよびイミノビオチン結合蛋白質／ビオチン又はイミノビオチン、マルトース結合蛋白質／マルトース、ポリヒスチジンペプチド／ニッケル又はコバルト等の金属イオン、グルタチオン-S-トランスフェラーゼ／グルタチオン、抗体／抗原分子（エピトープ）、などが好ましく、特にストレプトアビジン／ビオチン又はイミノビオチンの組み合わせが最も好ましい。これらの結合蛋白質は、それ自体既知のものであり、該蛋白質をコードするDNAは既にクローニングされている。

【0242】

アダプター蛋白質の固相表面への結合は、それ自体既知の方法を用いることができるが、具体的には、例えば、タンニン酸、ホルマリン、グルタルアルデヒド、ピルビクアルデヒド、ビス-ジアゾ化ベンジゾン、トルエン-2,4-ジイソシアネート、アミノ基、活性

エステルに変換可能なカルボキシル基、又はホスホアミダイドに変換可能な水酸基又はアミノ基などを利用する方法を用いることができる。

【0243】

修飾物質以外の部分により固相に結合させる場合は、通常蛋白質、核酸、糖鎖、低分子化合物を固相に結合させるのに用いられる既知の方法、具体的には例えば、タンニン酸、ホルマリン、グルタルアルデヒド、ピルビクアルデヒド、ビスージアゾ化ベンジゾン、トルエン-2,4-ジイソシアネート、アミノ基、活性エステルに変換可能なカルボキシル基、又はホスホアミダイドに変換可能な水酸基又はアミノ基などを利用する方法を用いることができる。

【0244】

固相は、通常、蛋白質や核酸等を固定化するのに用いられるものでよく、その材質および形状は特に限定されない。例えば、ガラス板やニトロセルロースメンブレンやナイロンメンブレンやポリビニリデンフロライド膜、又はプラスチック製のマイクロプレート等を用いることができる。

【0245】

「測定」とは解析のために用いられる信号の変化を収集するための手段であり、いかなる意味においても限定的に解釈してはならない。用いられる測定法としては、例えば、蛍光相関分光法、蛍光共鳴エネルギー移動法、エバネッセント場分子イメージング法、蛍光偏光解消法、蛍光イメージングアナライズ法、表面プラズモン共鳴法、固相酵素免疫検定法など、分子間相互作用を検出できるあらゆる系が利用可能である。

【0246】

この測定法は、標的分子が固定されたアレイ上に本発明修飾蛋白質を添加し、該標的分子と特異的に結合した本発明修飾蛋白質を検出することを含む方法も含む。標的分子が固定されたアレイとは、標的分子がそれらの同定が可能な配置で固定化されている固相を意味する。該標的分子と特異的に結合した本発明修飾蛋白質の検出の方法は、該標的分子と特異的に結合した本発明修飾蛋白質が検出される限り、特に限定されず、通常には、本発明修飾蛋白質を添加したアレイから、標的分子に結合しない本発明修飾蛋白質を洗浄により除去し、残った本発明修飾蛋白質を検出する方法が挙げられる。

【0247】

以下、測定法の例について説明する。

【0248】

(1) 蛍光相関分光法

蛍光相関分光法 (Fluorescence Correlation Spectroscopy (FCS) : Eigen, M., et al., Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 91, 5740-5747(1994)) は、共焦点レーザー顕微鏡等の下で、粒子の流動速度、又は拡散率、容積収縮等を測定する方法であり、本発明においては、本発明修飾蛋白質 (C末端修飾蛋白質) と標的分子間の相互作用により元の修飾分子 1 分子の並進ブラウン運動の変化を測定することにより、相互作用する分子を測定することができる。

【0249】

具体的には試料粒子が励起光により励起されて、試料液容積の一部において蛍光を放射し、この放射光を測定し光子割合を得る。この値は、特定の時間に観測されている空間容積中に存在する粒子の数と共に変化する。上述した種々のパラメータは自己相関関数を使用してこの信号の変動から算出され得る。このFCSを行う為の装置もカールツァイス (Zeiss) 社等から市販されており、本方法においてもこれらの装置を用いて解析を行うことができる。

【0250】

この方法を用いて蛋白質-標的分子間相互作用の測定又は解析を行う場合、C末端修飾蛋白質又は標的分子のいずれも溶液として供することが必要である (液相法)。標的分子は修飾の必要はない。また相互作用を調べようとするC末端修飾蛋白質より非常に分子量の小さい分子は、C末端修飾蛋白質のブラウン運動に影響を及ぼさないため本方法におい

てはふさわしくない。

【0251】

しかし、2種類の蛍光色素を用いる蛍光相互相関分光法(FCCS)は、1種類の蛍光色素を用いるFCSでは困難であった同じくらいの分子量をもつ蛋白質間の相互作用も検出できる。2種類の蛍光色素を用いる他の方法としては蛍光共鳴エネルギー移動(FRET)法が知られているが、FRETが生じるためには2つの蛍光色素が40~50Å以内に近接する必要がある。蛋白質の大きさや蛍光色素の付いている位置によっては、相互作用していてもFRETが観測されない危険性がある。FCCS法では相互相関の検出は蛍光色素間の距離に依存しないので、そのような問題がない。一方、他の検出系である蛍光偏光解消法と比較すると、FCCS法は必要なサンプル量が少なく、検出時間が短く、HTSのための自動化が容易等の長所がある。さらにFCCS法では蛍光標識された分子の大きさや数というきわめて基本的な情報が得られるので、表面プラズモン共鳴法のように汎用的な用途に利用できる可能性がある。両者の違いは、表面プラズモン共鳴法では蛋白質が固定化された状態で相互作用を検出するのに対して、FCCS法ではより天然の状態に近い溶液中の相互作用を見ることができる点にある。FCCS法では、蛋白質の固定化が必要ないかわりに、蛋白質を蛍光色素で標識する必要があるが、本発明により、この課題を克服することが可能となった。

【0252】

また、FCCS法では細胞内の環境に近い溶液状態で蛋白質・蛋白質相互作用や蛋白質・核酸相互作用を調べることができ、かつ解離定数(結合定数)を1回の測定で簡便に算出することができる。

【0253】

本方法においてC末端修飾蛋白質に標的分子を接触せしめる方法としては、両分子が相互作用するに十分な程度に接触する方法であれば如何なるものであってもよいが、好ましくは市販のFCS用装置の測定用ウェルに通常生化学的に用いられる緩衝液等に適当な濃度でC末端修飾蛋白質溶解した溶液を投入し、さらに同緩衝液に適当な濃度で標的分子を溶解した溶液を投入する方法によって行われる。

【0254】

この方法において、同時に多数の解析を行う方法としては、例えば上記FCS用測定装置の各測定用ウェルにそれぞれ異なる複数のC末端修飾蛋白質を投入し、これに特定の標的分子溶液を投入するか、あるいは特定のC末端修飾蛋白質を投入し、各ウェルに互いに異なる複数種の標的分子溶液を投入する方法が用いられる。

【0255】

(2) 蛍光イメージングアナライズ法

蛍光イメージングアナライズ法は、固定化された分子に、修飾分子を接触せしめ、両分子の相互作用により、固定化された分子上にとどまった修飾分子から発せられる蛍光を、市販の蛍光イメージングアナライザーを用いて測定又は解析する方法である。

【0256】

この方法を用いて蛋白質-標的分子間相互作用の測定又は解析を行う場合、C末端修飾蛋白質又は標的分子のいずれか一方は上記した方法により固定化されていることが必要である。標的分子は固定化して用いる場合には修飾されているものと、されていないもののどちらも利用可能である。また、固定化しないで用いる場合には上記した修飾物質により修飾されていることが必要である。C末端修飾蛋白質は、修飾部を介して固定化されているものも、修飾部以外の部分で固定化されているものも用いることができる。

【0257】

C末端修飾蛋白質又は標的分子を固定化するための基板(固相)としては、通常、蛋白質や核酸等を固定化するのに用いられるガラス板やニトロセルロースメンブレンやナイロンメンブレン、又はプラスチック製のマイクロプレート等も用いることができる。また、表面が種々の官能基(アミノ基、カルボキシル基、チオール基、水酸基等)や種々のリガンド(ビオチン、イミノビオチン、ニッケル又はコバルト等の金属イオン、グルタチオン、糖類、ヌクレオチド類、DNA、RNA、抗体、カルモジュリン、受容体蛋白質等)が結合し

た上記基板等も用いることができる。

【0258】

本方法において修飾標的分子又はC末端修飾蛋白質を固定化分子へ接触せしめる方法としては、両分子が相互作用するに十分な程度に接触する方法であればいかなるものであってもよいが、好ましくは修飾標的分子又はC末端修飾蛋白質を生化学的に通常使用される緩衝液に適当な濃度で溶解した溶液を作成し、これを固相表面に接触させる方法が好ましい。

【0259】

両分子を接触せしめた後、好ましくは過剰に存在する修飾標的分子又はC末端修飾蛋白質を同緩衝液等により洗浄する工程を行い、固相上にとどまった標的分子又はC末端修飾蛋白質の修飾物質から発せられる蛍光信号、又は固定化されている修飾分子から発せられる蛍光と固相上にとどまった修飾分子から発せられる蛍光が混ざり合った信号を、市販のイメージングアナライザーを用いて測定又は解析することにより、固定化された分子と相互作用する分子を同定することができる。

【0260】

この方法において、同時に多数の解析を行う方法としては、例えば上記固相表面に、複数のC末端修飾蛋白質又は修飾もしくは非修飾標的分子を番地付けして固定化する方法、あるいは1種類のC末端修飾蛋白質又は修飾もしくは非修飾標的分子に固定化されていない複数種のC末端修飾蛋白質又は修飾標的分子を接触させる方法等が用いられる。複数種のC末端修飾蛋白質又は修飾標的分子を接触させる場合には、固相にとどまった該分子を緩衝液の濃度の差等により解離させて取得し、これを既知の方法により分析することにより同定できる。

【0261】

(3) 蛍光共鳴エネルギー移動法

2種類の蛍光色素を用いる他の分子間相互作用検出法として、蛍光共鳴エネルギー移動(FRET)法がよく知られている。FRETとは、2種類の蛍光色素の一方(エネルギー供与体)の蛍光スペクトルと、もう一方(エネルギー受容体)の吸収スペクトルに重なりがあるとき、2つの蛍光色素間の距離が十分小さいと、供与体からの発光が起こらないうちに、その励起エネルギーが受容体を励起してしまう確率が高くなる現象をいう。したがって、相互作用を検出したい2つの蛋白質を、それぞれ供与体および受容体となる蛍光色素で標識しておき、供与体を励起すれば、2つの蛋白質が相互作用しない場合は、蛍光色素間の距離が大きいためFRETは起こらず、供与体の蛍光スペクトルが観察されるが、2つの蛋白質が相互作用して蛍光色素間の距離が小さくなると、FRETにより受容体の蛍光スペクトルが観察されるので、蛍光スペクトルの波長の違いから蛋白質間相互作用の有無を判別することができる。蛍光色素としては、供与体がフルオレセイン、受容体がローダミンという組み合わせがよく用いられている。また最近では、蛍光緑色蛋白質(GFP)の波長の異なる変異体の組み合わせにより、細胞の中でFRETを観察し相互作用を検出する試みがなされている。この方法の欠点としては、FRETが生じるために2つの蛍光色素が40~50Å以内に近接する必要があるため、蛋白質の大きさや蛍光色素の付いている位置によっては、相互作用していてもFRETが観測されない危険性があるという点が挙げられる。

【0262】

(4) エバネッセント場分子イメージング法

エバネッセント場分子イメージング法とは、Funatsu, T., et al., Nature, 374, 555-559 (1995)等に記載されている方法で、ガラス等の透明体に固定化した分子に溶液として第2の分子を接触せしめ、これにエバネッセント場が発生する角度でレーザー光等の光源を照射し、発生したエバネッセント光を検出器によって測定又は解析する方法である。これらの操作は、それ自体既知のエバネッセント場蛍光顕微鏡装置を用いて行うことができる。

【0263】

この方法を用いて蛋白質-標的分子間相互作用の測定又は解析を行う場合、C末端修飾

蛋白質又は標的分子のいずれか一方は上記した方法により固定化されていることが必要である。標的分子は固定化する場合は修飾の必要はないが、固定化しないで用いる場合には上記した修飾物質により修飾されていることが必要である。

【0264】

C末端修飾蛋白質又は標的分子を固定化するための基板としては、ガラス等の材質の基板が用いられ、好ましくは石英ガラスが用いられる。また、レーザー光の散乱等を防ぐために表面を超音波洗浄したものが好ましい。

【0265】

本方法において固定化していないC末端修飾蛋白質又は修飾標的分子を固定化分子へ接触せしめる方法としては、両分子が相互作用するに十分な程度に接触する方法であればいかなるものであってもよいが、好ましくは固定化していないC末端修飾蛋白質又は修飾標的分子を生化学的に通常使用される緩衝液に適当な濃度で溶解した溶液を作成し、これを固相表面に滴下する方法が好ましい。

【0266】

両分子を接触せしめた後、エバネッセント場照明により励起された蛍光をCCDカメラ等の検出器を用いて測定することにより、固定化された分子と相互作用する分子を同定することができる。

【0267】

この方法において、同時に多数の解析を行う方法としては、例えば上記基板に、複数のC末端修飾蛋白質又は修飾標的分子を番地付けして固定化する方法等が用いられる。

【0268】

(5) 蛍光偏光解消法

蛍光偏光法 (Perran, J., et al., J. Phys. Rad., 1, 390-401(1926)) は、蛍光偏光で励起された蛍光分子が、励起状態の間、定常状態を保っている場合には同一の偏光平面で蛍光を放射するが、励起された分子が励起状態中に回転ブラウン運動等を行った場合に、放射された蛍光は励起光とは異なった平面になることを利用する方法である。分子の運動はその大きさに影響を受け、蛍光分子が高分子である場合には、励起状態の間の分子の運動はほとんどなく、放射光は偏光を保ったままになっているのに対して、低分子の蛍光分子の場合は、運動速度が速いために放射光の偏光が解消される。そこで、平面偏光で励起された蛍光分子から放射される蛍光の強度を、元の平面とそれに垂直な平面とで測定し、両平面の蛍光強度の割合からこの分子の運動性およびその存在状態に関する情報が得られるものである。この方法によれば、夾雑物があってもこれに影響されることなく、蛍光修飾された分子と相互作用する標的分子の挙動を追跡できる。これは蛍光修飾された分子と標的分子が相互作用するときのみ、偏光度の変化として測定されるからである。

【0269】

この方法を行うための装置としては例えばBECON (Panyera社製) 等が市販されており、本方法もこれらの装置を用いることにより行うことができる。

【0270】

この方法を用いて蛋白質-標的分子間相互作用の測定又は解析を行う場合、C末端修飾蛋白質又は標的分子のいずれも溶液として供する必要がある。標的分子は修飾の必要はない。また相互作用を調べようとするC末端修飾蛋白質より非常に分子量の小さい分子は、C末端修飾蛋白質のブラウン運動に影響を及ぼさないため本方法においてはふさわしくない。

【0271】

本方法においてC末端修飾蛋白質に標的分子を接触せしめる方法としては、両分子が相互作用するに十分な程度に接触する方法であれば如何なるものであってもよいが、好ましくは市販の蛍光偏光解消装置の測定用ウェルに通常生化学的に用いられる緩衝液等に適当な濃度でC末端修飾蛋白質溶解した溶液を投入し、さらに同緩衝液に適当な濃度で標的分子を溶解した溶液を投入する方法によって行われる。

【0272】

本方法において測定するC末端修飾蛋白質および標的分子との間の相互作用は、必ずしも抗原抗体反応ほど特異性は高くないことが考えられるため、最適の組み合わせを検出するためには、相互作用の程度を数値化することが有効である。相互作用の程度を示す指標としては、例えば一定濃度のC末端修飾蛋白質に対して、極大蛍光偏光度を与える最小標的物濃度の値等を用いることができる。

【0273】

この方法において、同時に多数の解析を行う方法としては、例えば上記蛍光偏光解消法測定装置の各測定用ウェルにそれぞれ異なる複数のC末端修飾蛋白質を投入し、これに特定の標的分子溶液を投入するか、あるいは特定のC末端修飾蛋白質を投入し、各ウェルに互いに異なる複数種の標的分子溶液を投入する方法が用いられる。

【0274】

(6) 表面プラズモン共鳴法

表面プラズモン共鳴法とは、金属/液体界面で相互作用する分子によって表面プラズモンが励起され、これを反射光の強度変化で測定する方法である (Cullen, D.C., et al., Biosensors, 3(4), 211-225(1987-88))。この方法を用いて蛋白質-標的分子間相互作用の測定又は解析を行う場合、C末端修飾蛋白質は上記した方法により固定化されていることが必要であるが、標的分子の修飾は必要ない。

【0275】

C末端修飾蛋白質を固定化するための基板としては、ガラスの等の透明基板上に金、銀、白金等の金属薄膜が構成されたものが用いられる。透明基板としては、通常表面プラズモン共鳴装置用に用いられるものであればいかなるものであってもよく、レーザー光に対して透明な材料からなるものとして一般的にはガラス等からなるものであり、その厚さは0.1~5mm程度のものが用いられる。また金属薄膜の膜厚は100~2000Å程度が適当である。このような表面プラズモン共鳴装置用固基板として市販されているものも用いることができる。C末端修飾蛋白質の上記基板への固定化は前述した方法により行うことができる。

【0276】

本方法において標的分子をC末端修飾蛋白質へ接触せしめる方法としては、両分子が相互作用するに十分な程度に接触する方法であればいかなるものであってもよいが、好ましくは標的分子を生化学的に通常使用される緩衝液に適当な濃度で溶解した溶液に固定化されたC末端蛋白質を接触させる方法を用いることができる。

【0277】

これらの行程は市販の表面プラズモン共鳴装置、例えばBIAcore2000 (Pharmacia Biosensor社製)によってもよい。両分子を接触せしめた後、それ自体既知の表面プラズモン共鳴装置を用いて、それぞれの反射光の相対強度の時間的变化を測定することにより、固定化されたC末端修飾蛋白質と標的分子の相互作用が解析できる。

【0278】

この方法において、同時に多数の解析を行う方法としては、例えば上記表面プラズモン共鳴装置に用いられる基板に、複数のC末端修飾蛋白質を番地付けして固定化するか、あるいは1種類の固定化されたC末端修飾蛋白質に複数種の標的分子を接触させる方法等が用いられる。

【0279】

(7) 固相酵素免疫検定法

固相酵素免疫検定法 (Enzyme Linked Immunosorbent Assay (ELISA): Crowther, J.R., Methods in Molecular Biology, 42 (1995)) は、固相上に固定化した抗原に対し、抗体を含む溶液を接触せしめ、両分子の相互作用 (抗原抗体反応) により、固定化された抗原上にとどまった抗体をこれと特異的に結合する修飾分子 (IgG等) から発せられる蛍光、又は修飾分子を基質とする色素から発せられる信号を、市販の検出器 (ELISAリーダー) を用いて測定又は解析する方法である。

【0280】

この方法を用いて蛋白質-標的分子間相互作用の測定又は解析を行う場合、抗原となる C 末端修飾蛋白質は上記した方法により固定化されていることが必要である。また抗体となる標的分子は上記した修飾物質により修飾されていることが必要である。

【0281】

抗原となる C 末端修飾蛋白質を固定化するための基板としては、通常 ELISA に用いられるプラスチック製のマイクロプレート等も用いることができる。

【0282】

本方法において抗体となる修飾標的分子を固相分子へ接触せしめる方法としては、両分子が相互作用するに十分な程度に接触する方法であればいかなるものであってもよいが、好ましくは修飾標的分子を生化学的に通常使用される緩衝液に適当な濃度で溶解した溶液を作成し、これをマイクロプレートに注入する方法が好ましい。

【0283】

両分子を接触せしめた後、好ましくは過剰に存在する固定化分子に結合していない修飾分子を同緩衝液等により洗浄する工程を行い、固相上にとどまった修飾分子から発せられる蛍光を、市販の ELISA リーダー等を用いて測定又は解析することにより、固定化された抗原分子と相互作用する分子を同定することができる。

【0284】

この方法において、同時に多数の解析を行う方法としては、例えば上記マイクロプレートの各穴にそれぞれ異なる複数の修飾標的分子を固定化する方法が用いられる。

【0285】

また、本発明の蛋白質は相互作用する分子の同定にも使用できる。

【0286】

上記のそれぞれの方法により測定され C 末端修飾蛋白質との間に相互作用が認められた標的分子は、該分子の一次構造が未知の場合、それ自体既知の適当な方法により、その一次構造を解析することができる。具体的には、相互作用を認められた標的分子が蛋白質の場合、アミノ酸分析装置等によりアミノ酸配列を解析し、一次構造を特定することができる。また、標的分子が核酸の場合には、塩基配列決定方法により、オート DNA シーケンサーなどを用いれば塩基配列を決定することができる。

【0287】

さらに、本発明の蛋白質は、蛋白質のライブラリーとの相互作用の解析にも使用できる。

【0288】

本発明は、ベイトを c-Jun 蛋白質として、プレイをマウス脳の cDNA ライブラリーとして、IVV の共翻訳セレクション/スクリーニングを行い、その結果得た c-Jun 蛋白質と複合体を形成しうる新規の蛋白質をコードする遺伝子又は核酸配列、およびそれらの利用方法を提供する。また、c-Jun 蛋白質と複合体を形成しうることが知られていない既知の蛋白質をコードする遺伝子又は核酸配列の利用方法を提供する。

【0289】

本発明は、既知の遺伝子配列や核酸配列を探索するにとどまらず、予想されなかったフレームシフトによる新規のアミノ酸配列を持つ新規の蛋白質、ゲノム情報から核酸配列のみ公開されていた核酸配列を持つ新規の蛋白質、又は、全く新規の核酸配列を持つ新規の蛋白質、さらに、直接的な相互作用のみならず、予想されなかった間接的な相互作用による複合体を形成する蛋白質やそれら蛋白質をコードする遺伝子又は核酸配列、およびそれらの利用方法を提供することが可能である。

【0290】

以下、本発明の蛋白質のアミノ酸配列とそれをコードする核酸の配列について具体的に記するが、下記の実施例は本発明についての具体的認識を得る一助とみなすべきものであり、本発明の範囲は下記の実施例により何ら限定されるものでない。

【実施例 1】**【0291】**

ベイトをc-Jun蛋白質として、プレイをマウス脳のcDNAライブラリーとして、IVVの共翻訳セレクション/スクリーニングを行い(図2)、その結果、c-Jun蛋白質と複合体を形成する、機能既知および未知の新規の蛋白質をコードする遺伝子又は核酸配列を得た。

【0292】

ベイトc-Jun蛋白質の作製方法は以下の通りであった。pCMV-cJun(502-957)CBPzzベクター(配列番号256)から、TaKaRa Ex Taq(宝酒造)を用いて、PCR(プライマー5'S P6(029)T7(配列番号257)と3'FosCBPzz(配列番号258)、PCRプログラムCYCB1(表1参照))によってDNAテンプレートを準備した。DNAテンプレートをRibomAXTM Large Scale RNA Production Systems(Promega)を用いて転写(37℃、2時間)し、ベイトc-Jun蛋白質のmRNAテンプレートを準備した。共存させるDNAは、Fos/Junの結合配列を含むDNA-Fos/Jun(配列番号259)をテンプレートとし、PCR(プライマー5'DNA(配列番号260)と3'DNA(配列番号261)、PCRプログラムV-2(表1参照))によって準備した。

【0293】

プレイのマウス脳cDNAライブラリーの作成方法は以下の通りであった。図3に従ってIVVランダムライブラリーを作成した。RNAライブラリーとして、市販のマウス脳(polyA+) RNAライブラリー(組織抽出RNAライブラリーをoligo dTカラムで精製したもの; clontech)を購入した。アダプター設計は、対応付け分子の形成に適した5'UTR配列(プロモーターSP6+エンハンサー029又は0')をライブラリーに、IVV形成に必要な配列として付加するための設計を行った。マウス脳(polyA+) RNAライブラリーには、エンハンサー029をもつアダプターを使用した。エンハンサー029用のアダプターの主鎖(配列番号262又は263)と副鎖(gaattcgc)は、各々TEバッファー(10mM Tris-Cl, pH8.0, 1mM EDTA)に溶解して100 μ Mとし、主鎖と副鎖をそれぞれ10 μ lずつ等モルで混合した。90℃で2分間加熱し、70℃で5分加熱し、60℃のウォーターバスにセットしてバスのヒーターを切ってゆっくりと60℃から室温まで下げた。5 μ lずつに分注して-20℃に保存した。次に、マウス脳(polyA+) RNAライブラリーを一本鎖DNAに逆転写した(図3, I)。マウス脳(polyA+) RNAライブラリー(1.4pmole/0.5 μ g)を0.5 μ g、3'ランダムプライマー(配列番号264)を2pmolとDEPC水とを加えて12.0 μ lとし、70℃で10min加熱し、氷上で1分間冷却した。これを用いて、SuperScriptII RT (SuperScript Double Strand cDNA Synthesis Kit; Invitrogen)で45℃で1h逆転写反応を行った。次に、逆転写反応で合成した一本鎖DNAを全量用いて、E. coli DNAリガーゼ、E. coli ポリメラーゼI、およびE. coli RNase H (SuperScript Double Strand cDNA Synthesis Kit; Invitrogen)で16℃で2h反応し、さらにT4 DNAポリメラーゼで16℃で5minで末端を平滑化し、二本鎖DNAを合成した(図3, II)。次に、この二本鎖DNAの5'末端がリン酸化されていることを利用して、先に準備したアダプターを用いてライゲーションした(図3, III)。合成した二本鎖DNAライブラリーをエタノール沈殿し、4 μ lのDEPC水に溶解した。これに、100 μ Mの準備したアダプターを1.0 μ l添加し、50 μ l ligation high(TOYOBO)を加えて、16℃でオーバーナイトで反応させ、精製(DNA purification kit; QIAGEN)した後50 μ lとした。次に、PCR(EX Taq Hot Start Version; TaKaRa)を行った(図3, IV)。50 μ lのライゲーションした二本鎖DNAライブラリーから2 μ lをテンプレートとして、IVVに必要な特定配列(029)を持つ5'PCRプライマー(配列番号260)と3'PCRプライマー(配列番号261)を用いて、IVV cDNAライブラリーを作成した。PCRの条件は、全量100 μ l、22サイクル(94℃で30秒、60℃で30秒、72℃で90秒を1サイクルとし、最後の伸長反応は、72℃で180秒)とした。

【0294】

これらベイトc-Jun蛋白質のmRNAテンプレート、プレイのマウス脳cDNAライブラリー、そして共存させるベイトDNAを小麦の無細胞翻訳系(Wheat Germ Extract(Promega))を用いて50 μ lで共翻訳(26℃, 60min)させた。50 μ lのサンプルに対し、IgG結合バッファー(10mM Tris-Cl, pH8.0, 150mM NaCl, 0.1% NP40) 50 μ lを添加し計100 μ l(共翻訳サンプル)とした。その後、IgGアガロース(Sigma)をIgG結合バッファーで2回洗浄し、これに共翻訳サンプル(100 μ l)を加え、4℃で2時間回転撹拌した。結合バッファーで3回、TEV切

断バッファー (10mM Tris-Cl pH8.0, 150mM NaCl, 0.1% NP40, 0.5mM EDTA, 1mM DTT) で1回洗浄し、IgGアガロースに結合したベイト/プレイ複合体をTEVプロテアーゼ(GIBCO-BRL)で切断した(16℃、2時間)。回収した溶液100 μ l中1 μ lをテンプレートとして、容量50 μ lでRT-PCR(One step RT-PCR kit (QIAGEN)、プライマー; 配列番号265と266、プログラム; RT-QH3090(表1参照))を行った。この操作(図2のステップ1)を5ラウンド繰り返した後のライブラリーをクローニングしてシーケンスすることで、図1の遺伝子のアミノ酸配列と核酸配列が得られた。図1のアミノ酸配列番号1~69に対応するDNA配列番号は下記のリスト1に示す。この結果は、エンハンサー029用のアダプターの主鎖として配列番号262を用いて作成したライブラリーおよび配列番号263を用いて作成したライブラリーのいずれでも同様であった。

【0295】

<リスト1>

126(1), 127(2), 128(3), 129(4), 130(5), 131(6), 132(7), 133(8), 134(9), 135(10), 136(11), 137(12), 138(13), 139(14), 140(15), 141(16), 142(17), 143(18), 144(19), 145(20), 146(21-1), 147(21-2), 148(22), 149(23), 150(24), 151(25), 152(26), 153(27), 154(28), 155(29), 156(30), 157(31), 158(32), 159(33), 160(34-1), 161(34-2), 162(35), 163(36), 164(37), 165(38), 166(39), 167(40), 168(41), 169(42), 170(43-1), 171(43-2), 172(44), 173(45), 174(46), 175(47), 176(48), 177(49), 178(50), 179(51), 180(52), 181(53), 182(54), 183(55), 184(56), 185(57), 186(58), 187(59), 188(60), 189(61-1), 190(61-2), 191(62), 192(63), 193(64-1), 194(64-2), 195(65), 196(66), 197(67), 198(68), 199(69)

【0296】

図1のどの蛋白質も、c-Junと複合体形成があることが今回初めて明らかとなった蛋白質である。

【0297】

得られた蛋白質とc-Junとの相互作用の検証実験として、配列番号18(SNAP19), 76(KINN), 93(Kif5a), 99(Eef1d), 102(Nef3), 106(Jip-c3.1), 110(Jip-cl), 113(EB2), 115(Cspg6), 117(Mapk8ip3), 119(Jip-c3.2), 121(GFAP), 123(Jip-c8), 125(Kif5b)の蛋白質(図1)が無細胞翻訳系で発現することを、配列番号143, 206, 223, 229, 232, 236, 240, 243, 245, 247, 249, 253の核酸配列をもとにして、WO 02/46395の実施例1の(2)コード分子の調製と(3)コード分子の翻訳にしたがって実験し、小麦無細胞翻訳系で各蛋白質が発現することをC末端ラベル化法で確認した(図4,A)。また、発現を確認したそれらのC末端ラベル化蛋白質をプレイ蛋白質として用いて、ベイトc-Junとの相互作用をプルダウン(pull-down)により確認した。具体的には、プレイ蛋白質の作製方法は、PCR cloning kit (QIAGEN社製)を用いて、pDriveベクター(配列番号267、QIAGEN社製)にクローニングされた配列を菌体から抽出し、TaKaRa Ex Taq (宝酒造)を用いて、PCR(プライマー5'F3(配列番号268)と3'R3(配列番号269)、PCRプログラムISHI1562(表1参照)、100 μ lスケール)によってDNAテンプレートを準備した。DNAテンプレートをRibomAX™ Large Scale RNA Production Systems (Promega)を用いて転写(37℃、2時間、50 μ lスケール)を行い、プレイ蛋白質のmRNAテンプレートを準備した。

【0298】

ベイトc-Jun蛋白質の作製方法はスクリーニングの際と同じであった。

【0299】

プレイテンプレートをC末端ラベル化法を用いた無細胞翻訳(10 μ lスケール)を1時間行い、C末端ラベル化された状態でプレイ蛋白質を作製した。同時にベイトc-junテンプレートは無細胞翻訳(50 μ lスケール)により1時間翻訳反応を行い、ベイト蛋白質を作製した。翻訳後、両者および結合バッファーを混合させ(プレイ:8 μ l、ベイト:10 μ l、IgG結合バッファー:82 μ l)、IgGアガロースビーズ50 μ lに2時間インキュベートし、

ビーズを洗浄後、ビーズに20 μ lのSDS含有の緩衝液を加え、5分間100℃で煮沸し溶出させた。このサンプルを17.5% SDS-PAGEにより展開し、FITC蛍光色素を蛍光イメージャーにより観察した(図4B)。なお、コントロールとして、ベイトc-Jun蛋白質を加えない反応も行った。

【0300】

その結果、配列番号2 (SNAP19), 71 (KINN), 89 (Kif5a), 96 (Eef1d), 101 (Nef3), 106 (Jip-c3.1), 110 (Jip-cl), 113 (EB2), 115 (Cspg6), 117 (Mapk8ip3), 119 (Jip-c3.2), 123 (Jip-c8)の蛋白質はc-Junと直接相互作用していることが確認できた。

【0301】

さらに、配列番号143, 206, 223, 229, 232, 236, 240, 243, 245, 247, 249, 251, 253, 255の核酸配列をもとにして、リアルタイムPCRによりc-Junと直接および間接的に相互作用している遺伝子の濃縮を確認した(図5)。配列番号251 (GFAP), 255 (Kif5b)も他の直接的に相互作用する遺伝子と同様に濃縮されていることから、c-Junと間接的に相互作用があることが確認できた。具体的なリアルタイムPCRの方法は、14種の遺伝子(配列番号143, 206, 223, 229, 232, 236, 240, 243, 245, 247, 249, 251, 253, 255)についてスクリーニングにより得られた配列の範囲内で増幅されるよう、プライマーを設計した(配列番号270~297)。検量線作製用に、ポジティブコントロールのDNA断片がpDriveベクターに組み込まれた遺伝子をPCR (5'M13_Fプライマー (配列番号298)、3'M13_Rプライマー (配列番号299) を用い、表1のPCRプログラムlightcyclerを使用)により増幅し、1E03、1E05、1E07、1E09クローン/反応となるように調製した。測定においては、スクリーニング前のライブラリーDNA、スクリーニングの各サイクルのライブラリーDNA、およびベイトc-junを添加しなかったモック(Mock)ライブラリーDNAをそれぞれ5ng/反応となるよう調製した。PCR測定反応はLightCycler Instrument、LightCycler FastStart DNA Master SYBR Green I (共にロシュ・ダイアグノスティックス)を用いて表1に示したプログラムにより、20 μ lのスケールで行った。

【0302】

また、本発明による蛋白質や遺伝子又は核酸配列による新たな機能(ここではc-Junと結合できる機能)を利用して、c-Junの持つ機能としての転写や遺伝子複製などをブロックする阻害剤として応用することができる。その根拠は、IVV法で検出された遺伝子は、スクリーニングを複数回繰り返すことにより競争過程を経て検出されてきていることに起因する。よって、IVV法で検出された遺伝子群は、ある個数分布を描き、競争力が強い遺伝子ほど多く検出されることになる。このことは、クローン数が多いほど競争力が強く、ブロック剤・阻害剤として有効に働くことを示している。本実施例のIVVセレクションでは、ベイトc-Junに対して、プレイとしてよく知られているc-Fosが3コ(/132コ)、c-Junが1コ(/132コ)、ATF4が1コ(/132コ)、Jpp2が5コ(/132コ)検出された。このように、セレクションで検出されるクローン数(図1)から、SNAP19やKINNは既知の蛋白質に比較して非常に強い競争力を持ち、また、Kif5a、Eef1d、Nef3、Jip-c3.1、Jip-clなどは、c-Fosと十分競争することができることを示しており、EB2、Cspg6、Mapk8ip3、Jip-c3.2、Jip-c8などは、c-JunやATF4と十分競争することができることを示しており、各蛋白質は、c-Junと既知の蛋白質の相互作用による複合体の転写や遺伝子複製などの機能をブロックする阻害剤として応用することができる。


【0303】

【表 1】

表 1 PCRプログラム


プログラム名: CYCB1

反応条件:

95°C	1min		15サイクル
98°C	20sec		
55°C	1min		
72°C	4min		
4°C	ポーズ		


プログラム名: V-2

反応条件:

98°C	20sec		35サイクル
55°C	1min		
72°C	3min		
4°C	ポーズ		


プログラム名: RT-QH3090

反応条件:

50°C	30min		(1回目:30サイクル, 2-4回目:26サイクル, 5回目28サイクル)
95°C	15min		
94°C	30sec		
60°C	30sec		
72°C	90sec		
72°C	10min		


プログラム名: ISHI1562

反応条件:

94°C	2min		15サイクル
94°C	30sec		
62°C	30sec		
73°C	2min		
73°C	15min		

プログラム名: lightcycler

反応条件:

95°C	10min		40サイクル
95°C	15sec		
X°C	10sec		
72°C	5sec		

X: アニールリングの温度はプライマーのT_m値により62~51°C

【図面の簡単な説明】

【0304】

【図 1】 本発明の蛋白質のアミノ酸配列と遺伝子配列およびクローニング数などの情報をまとめて示す。核酸配列番号の括弧内の数字は、それがコードするアミノ酸配列の番号を示す。枝番のあるものは、同じアミノ酸配列をコードするが、塩基配列が異なることを示す。

【図 2】 本発明の蛋白質および遺伝子とその塩基配列の検出方法である IVV ランダムライブラリーによる共翻訳スクリーニング法の概略を示す。マウス脳の IVV ランダムライブラリーとベイトとして c-Jun を用いて、無細胞共翻訳スクリーニングを行い、スクリーニング後のライブラリーを RT-PCR で増幅して再びベイトと共に無細胞共翻訳

スクリーニングすることを3回繰り返すことにより本発明の蛋白質および遺伝子とその塩基配列を検出した。

【図3】本発明の蛋白質および遺伝子とその塩基配列の検出に用いたIVVのランダムプライミングライブラリーとその製法の概略を示す。RNAライブラリーを鋳型として、9塩基からなるランダム配列と特定配列(tag2 配列)を含むランダムプライマーを用いてランダムプライミング法により逆転写でmRNAに相補的な一本鎖cDNA(ssDNA)ライブラリーを合成する(I)。RNaseHによりcDNAとRNAの二本鎖からRNAのみを分解すると同時に、DNA polymerase I によるcDNAに相補的なDNAを合成し、さらに、DNAリガーゼによりDNAポリメラーゼIにより合成されたDNA間にあるニックを修正して二本鎖(dsDNA)ライブラリーを合成する(II)。合成された二本鎖cDNAはDNAポリメラーゼIにより合成された側のみ5'末端にリン酸基を持つのでこれを利用し、特定配列(5' UTR = プロモーター+エンハンサー)を持つアダプターを、DNAリガーゼを用いて結合し、ライゲートddDNAライブラリーを合成する(III)。アダプターとランダムプライマーの特定配列を利用してPCRを行い、5'側にプロモーターとエンハンサーの配列、3'側にA tailをもつ対応付け分子のcDNAライブラリー(IVV cDNA ライブラリー)を作成する(IV)。次にIVV cDNAライブラリーを転写してIVV RNA ライブラリーとし(V)、IVVとするためのスペーサーをライゲーションし(VI)、さらに、無細胞翻訳系などで翻訳すれば、対応付け分子のライブラリーとなる(VII)。

【図4】本発明の蛋白質および遺伝子とその塩基配列の直接的な相互作用の検証結果(電気泳動写真)を示す。A: 配列番号143, 206, 223, 229, 232, 236, 240, 243, 245, 247, 249, 253の核酸配列をもとにして、配列番号18(SNAP19), 76(KINN), 93(Kif5a), 99(Eef1d), 102(Nef3), 106(Jip-c3.1), 110(Jip-cl), 113(EB2), 115(Cspg6), 117(Mapk8ip3), 119(Jip-c3.2), 121(GFAP), 123(Jip-c8), 125(Kif5b)の蛋白質(図1)が無細胞翻訳系で発現することをC末端ラベル化法により小麦の無細胞翻訳系で確認。レーン1-14; 配列番号18(SNAP19), 76(KINN), 93(Kif5a), 99(Eef1d), 102(Nef3), 106(Jip-c3.1), 110(Jip-cl), 113(EB2), 115(Cspg6), 117(Mapk8ip3), 119(Jip-c3.2), 121(GFAP), 123(Jip-c8), 125(Kif5b)の蛋白質。B: 得られた蛋白質とc-Junとの相互作用の検証実験として、配列番号143, 206, 223, 236, 240, 243, 245, 249の核酸配列をもとにして、配列番号18(SNAP19), 76(KINN), 93(Kif5a), 106(Jip-c3.1), 110(Jip-cl), 113(EB2), 115(Cspg6), 117(Mapk8ip3), 119(Jip-c3.2), 123(Jip-c8)の蛋白質(図1)のアミノ酸配列を有するC末端ラベル化蛋白質を用いてpull-downでc-Junとの直接的な相互作用を確認。レーン1; 配列番号18(SNAP19), レーン2; 76(KINN), レーン3; 93(Kif5a), レーン6; 106(Jip-c3.1), レーン7; 110(Jip-cl), レーン8; 113(EB2), レーン9; 115(Cspg6), レーン10; 117(Mapk8ip3), レーン11; 119(Jip-c3.2), レーン13; 123(Jip-c8)。a, b: ベイトc-Junあり、なし(レーン1, 2, 3; 翻訳産物、上澄み画分、溶出画分)。

【図5】本発明の遺伝子の濃縮率と間接的な相互作用の検証14種類の配列番号18(SNAP19), 76(KINN), 93(Kif5a), 99(Eef1d), 102(Nef3), 106(Jip-c3.1), 110(Jip-cl), 113(EB2), 115(Cspg6), 117(Mapk8ip3), 119(Jip-c3.2), 121(GFAP), 123(Jip-c8), 125(Kif5b)の蛋白質の濃縮を確認するために、配列番号143, 206, 223, 229, 232, 236, 240, 243, 245, 247, 249, 253の核酸配列をもとにしてリアルタイムPCRを行った。

【図6】本発明の蛋白質や核酸配列を用いたIVVの物質や蛋白質との相互作用解析の一次スクリーニングと二次スクリーニングの概略を示す。本発明の蛋白質や核酸配列を用いた、一次スクリーニングで物質や蛋白質と相互作用を検出し、さらに、相互作用の詳細をFCCSやマイクロアレイなどの二次スクリーニングで解析することが可能で

ある。また、本発明の蛋白質や核酸配列は、IVV又はC末端ラベル化蛋白質として、単独でFCCSやマイクロアレイなどにより物質や蛋白質との相互作用解析に利用することも可能である。また、本発明の蛋白質や核酸配列のIVVを用いた進化分子工学に応用し、一次スクリーニングにより機能性蛋白質の創出に利用することも可能であり、その際に、一次スクリーニングと二次スクリーニングを組み合わせ、創出した機能性蛋白質の相互作用の詳細を解析することも可能である。

【図7】翻訳テンプレート(A)ならびにその構成要素であるコード分子(B)及びスペーサー分子(C)の構成を示す。翻訳テンプレートは、コード分子由来のコード部とスペーサー分子由来のスペーサー部からなる。F1及びF2は蛍光色素を示す。

【図8】C末端修飾された蛋白質(C末端ラベル化蛋白質)(A)、本発明の翻訳テンプレート(B)、及び、修飾剤(C)の構成を示す。

【図9】無細胞共翻訳による複合体の形成の概略を示す。A: ベイトとプレイが無細胞翻訳系で共に翻訳され相互作用し、無細胞翻訳系において複合体を形成する。プレイは単数(I)であっても複数(II)であっても構わないし、また、無細胞翻訳系での翻訳で得られるポリペプチドそのものであっても、対応付け分子(結合体)であっても構わない。B: ベイトの共存下、プレイが無細胞翻訳系で翻訳され相互作用し、無細胞翻訳系において複合体を形成する。プレイは単数(I)であっても複数(II)であっても構わないし、また、無細胞翻訳系での翻訳で得られるポリペプチドそのものであっても、対応付け分子(結合体)であっても構わない。

【図10】複合ベイトを用いた場合の無細胞共翻訳による複合体の形成の概略を示す。複合ベイトを構成する一部のベイトとプレイが無細胞翻訳系で共に翻訳され相互作用し、無細胞翻訳系において複合体を形成する。プレイは、単数(I)であっても複数(II)であっても構わないし、また、無細胞翻訳系での翻訳で得られるポリペプチドそのものであっても、対応付け分子(結合体)であっても構わない。また、複合ベイトは、図に示した無細胞翻訳系で翻訳されたポリペプチドとDNAベイトの組合せに限られず、無細胞翻訳系で翻訳された複数又は単独のポリペプチドと、無細胞翻訳系で共存する複数又は単独のベイト(たとえば、DNAベイトなど)の組み合わせが挙げられる。

【図11】無細胞共翻訳による複合体のスクリーニング方法の概略を示す。図9及び10で示したような無細胞共翻訳による複合体形成の工程(1)、その複合体のプレイをスクリーニングする工程(2)、及び、プレイの解析の工程(3)により、無細胞共翻訳とスクリーニングをトータルにin vitroで実現することができる。プレイが対応付け分子でかつ複数であれば、RT-PCR又はPCRによってプレイをコードするmRNA又はDNAを再構成することにより再度(1)の工程からスクリーニングを繰り返すことができる。また、得られたプレイを解析後、ベイトとして(1)の工程からスクリーニングを新たに繰り返すことができる。

【配列表】

SEQUENCE LISTING

<110> 学校法人慶應義塾(Keio University)

<120> c-J u n 蛋白質と複合体を形成する蛋白質、及び、それをコードする核酸、ならびに、それらの利用方法

<130> 000000595

<160> 299

<170> PatentIn version 3.0

<210> 1

<211> 102

<212> PRT

<213> Mus musculus

<400> 1

```

Met Leu Ser Arg Leu Gln Glu Leu Arg Lys Glu Glu Glu Thr Leu Leu
1           5           10           15
Arg Leu Lys Ala Ala Leu His Asp Gln Leu Asn Arg Leu Lys Val Glu
20           25           30
Glu Leu Ala Leu Gln Ser Met Ile Asn Ser Arg Gly Arg Thr Glu Thr
35           40           45
Leu Ser Ser Gln Pro Ala Pro Glu Gln Leu Cys Asp Met Ser Leu His
50           55           60
Val Asp Asn Glu Val Thr Ile Asn Gln Thr Thr Leu Lys Leu Ser Thr
65           70           75           80
Arg Ser Pro Met Glu Glu Glu Glu Glu Glu Glu Glu Glu Glu
85           90           95
Glu Glu Glu Ser Asp Ser
100

```

<210> 2

<211> 86

<212> PRT

<213> Mus musculus

<400> 2

```

Val Glu Gly Ser Ala Leu Arg Lys Trp Lys Gly Met Leu Ser Arg Leu
1           5           10           15
Gln Glu Leu Arg Lys Glu Glu Glu Thr Leu Leu Arg Leu Lys Ala Ala
20           25           30
Leu His Asp Gln Leu Asn Arg Leu Lys Val Glu Glu Leu Ala Leu Gln
35           40           45
Ser Val Ile Asn Ser Arg Gly Arg Thr Glu Thr Leu Ser Ser Gln Pro
50           55           60
Ala Pro Glu Gln Leu Cys Asp Met Ser Leu His Val Asp His Glu Val

```

80

<400> 5
Ser Ala Leu Arg Lys Trp Lys Gly Met Leu Ser Arg Leu Gln Glu Leu
1 5 10 15

Arg Lys Glu Glu Glu Thr Gln Leu His Leu Lys Ala Ala Leu His Asp
 20 25 30
 Gln Leu Asn Arg Leu Lys Val Glu Glu Leu Ala Leu Gln Ser Met Ile
 35 40 45
 Asn Ser Arg Gly Arg Thr Glu Thr Leu Ser Ser Gln Pro Ala Pro Glu
 50 55 60
 Gln Leu Cys Asp Met Ser Leu His Val Asp Asn Glu Val Thr Ile Asn
 65 70 75 80
 Gln Lys Leu

<210> 6
 <211> 83
 <212> PRT
 <213> Mus musculus

<400> 6
 Ser Ala Leu Arg Lys Trp Lys Gly Val Leu Ser Arg Leu Gln Glu Leu
 1 5 10 15
 Arg Lys Glu Glu Glu Thr Leu Leu Arg Leu Lys Ala Ala Leu His Asp
 20 25 30
 Gln Leu Asn Arg Leu Lys Val Glu Glu Leu Ala Leu Gln Ser Met Ile
 35 40 45
 Asn Ser Arg Gly Arg Thr Glu Thr Leu Ser Ser Gln Pro Ala Pro Glu
 50 55 60
 Gln Leu Cys Asp Met Ser Leu His Val Asp His Glu Val Thr Ile Asn
 65 70 75 80
 Gln Ser Lys

<210> 7
 <211> 65
 <212> PRT
 <213> Mus musculus

<400> 7
 Ser Ala Leu Arg Lys Trp Lys Gly Met Leu Ser Arg Leu Gln Glu Leu
 1 5 10 15
 Arg Lys Glu Glu Glu Thr Gln Leu Arg Leu Lys Ala Ala Leu His Asp
 20 25 30
 Gln Leu Asn Arg Leu Lys Val Glu Glu Leu Ala Leu Gln Ser Met Ile
 35 40 45
 Asn Ser Arg Arg Arg Thr Glu Thr Leu Ser Ser Gln Pro Ala Pro Glu
 50 55 60
 Ser
 65

<210> 8
 <211> 75
 <212> PRT

<213> Mus musculus

<400> 8

Ala	Leu	Arg	Lys	Trp	Lys	Gly	Met	Leu	Ser	Arg	Leu	Gln	Glu	Leu	Arg
1				5					10					15	
Lys	Glu	Glu	Glu	Thr	Leu	Leu	Arg	Leu	Lys	Ala	Ala	Leu	His	Asp	Gln
			20					25					30		
Leu	Asn	Arg	Leu	Lys	Val	Glu	Glu	Leu	Ala	Leu	Gln	Ser	Met	Ile	Asn
		35					40					45			
Ser	Arg	Gly	Arg	Thr	Glu	Thr	Leu	Ser	Ser	Gln	Pro	Ala	Pro	Glu	Gln
	50					55					60				
Leu	Cys	Asp	Met	Ser	Leu	His	Val	Asp	Asn	Glu					
65					70					75					

<210> 9

<211> 95

<212> PRT

<213> Mus musculus

<400> 9

Leu	Arg	Lys	Trp	Lys	Gly	Met	Leu	Ser	Arg	Leu	Gln	Glu	Leu	Arg	Lys
1				5					10					15	
Glu	Glu	Glu	Thr	Leu	Leu	Arg	Gln	Lys	Ala	Ala	Leu	His	Asp	Gln	Leu
			20					25					30		
Asn	Arg	Leu	Lys	Val	Glu	Glu	Leu	Pro	Leu	Gln	Ser	Met	Ile	Asn	Ser
		35					40					45			
Arg	Gly	Arg	Thr	Glu	Thr	Leu	Ser	Ser	Gln	Pro	Ala	Pro	Glu	Gln	Leu
	50					55				60					
Cys	Asp	Met	Ser	Leu	His	Val	Asp	Asn	Glu	Val	Thr	Ile	Asn	Gln	Thr
65					70					75				80	
Thr	Leu	Lys	Leu	Ser	Thr	Arg	Ser	Pro	Met	Glu	Glu	Lys	Glu	Glu	
				85					90					95	

<210> 10

<211> 82

<212> PRT

<213> Mus musculus

<400> 10

Pro	Arg	Lys	Trp	Lys	Gly	Met	Leu	Ser	Arg	Leu	Gln	Glu	Leu	Arg	Lys
1				5					10					15	
Glu	Glu	Glu	Thr	Leu	Leu	Arg	Leu	Lys	Ala	Ala	Leu	His	Asp	Gln	Leu
			20					25					30		
Asn	Arg	Leu	Lys	Val	Glu	Glu	Leu	Ala	Leu	Gln	Ser	Met	Ile	Asn	Ser
		35					40					45			
Arg	Gly	Arg	Thr	Glu	Thr	Leu	Ser	Ser	Gln	Pro	Ala	Pro	Glu	Gln	Leu
	50					55				60					
Cys	Asp	Met	Ser	Leu	His	Val	Asp	Asn	Glu	Val	Thr	Ile	Asn	Gln	Thr
65					70					75				80	
Thr	Arg														

<210> 11
 <211> 82
 <212> PRT
 <213> Mus musculus

<400> 11
 Leu Arg Lys Trp Lys Gly Met Leu Ser Arg Leu Gln Glu Leu Arg Lys
 1 5 10 15
 Glu Glu Glu Thr Leu Leu Arg Leu Lys Ala Ala Leu His Asp Gln Leu
 20 25 30
 Asn Arg Leu Lys Val Glu Glu Leu Ala Leu Gln Ser Met Ile Asn Ser
 35 40 45
 Arg Gly Arg Thr Glu Thr Leu Ser Phe Gln Pro Ala Pro Glu Gln Leu
 50 55 60
 Cys Asp Met Ser Leu His Val Asp Asn Glu Val Thr Ile Asn Gln Thr
 65 70 75 80
 Thr Arg

<210> 12
 <211> 61
 <212> PRT
 <213> Mus musculus

<400> 12
 Leu Arg Lys Trp Lys Gly Met Leu Ser Arg Leu Gln Glu Leu Arg Lys
 1 5 10 15
 Glu Glu Glu Thr Leu Leu Arg Leu Lys Ala Ala Leu His Asp Gln Leu
 20 25 30
 Asn Arg Leu Lys Val Glu Glu Leu Ala Leu Gln Ser Met Ile Asn Ser
 35 40 45
 Arg Gly Arg Thr Glu Thr Leu Ser Ser Gln Pro Ala Arg
 50 55 60

<210> 13
 <211> 53
 <212> PRT
 <213> Mus musculus

<400> 13
 Leu Arg Lys Trp Lys Gly Met Leu Ser Arg Leu Arg Glu Leu Arg Lys
 1 5 10 15
 Glu Glu Glu Thr Leu Leu Arg Leu Lys Ala Ala Leu His Asp Gln Leu
 20 25 30
 Asn Arg Leu Lys Val Glu Glu Leu Ala Leu Gln Ser Met Ile Asn Ser
 35 40 45
 Arg Gly Arg Thr Glu
 50

<210> 14
 <211> 51
 <212> PRT
 <213> Mus musculus

<400> 14
 Leu Arg Lys Trp Lys Gly Met Leu Ser Arg Leu Gln Gly Leu Arg Lys
 1 5 10 15
 Glu Glu Glu Thr Leu Leu Arg Leu Lys Ala Ala Leu His Asp Gln Leu
 20 25 30
 Asn Arg Leu Lys Val Glu Glu Leu Ala Leu Gln Ser Met Ile Asn Ser
 35 40 45
 Arg Gly Lys
 50

<210> 15
 <211> 86
 <212> PRT
 <213> Mus musculus

<400> 15
 Leu Arg Lys Trp Lys Gly Met Leu Ser Arg Leu Gln Glu Leu Arg Lys
 1 5 10 15
 Glu Glu Glu Thr Leu Leu Arg Leu Lys Ala Ala Leu His Asp Gln Leu
 20 25 30
 Asn Arg Leu Lys Val Glu Glu Leu Ala Leu Gln Ser Met Ile Asn Ser
 35 40 45
 Arg Gly Arg Thr Glu Thr Leu Ser Ser Gln Pro Ala Pro Glu Gln Leu
 50 55 60
 Cys Asp Met Tyr Leu His Val Asp Asn Glu Val Thr Ile Asn Gln Thr
 65 70 75 80
 Thr Leu Lys Leu Ser Thr
 85

<210> 16
 <211> 82
 <212> PRT
 <213> Mus musculus

<400> 16
 Leu Arg Lys Trp Lys Gly Met Leu Ser Arg Leu Gln Glu Leu Arg Lys
 1 5 10 15
 Glu Glu Glu Thr Leu Leu Arg Leu Lys Ala Ala Leu His Asp Gln Leu
 20 25 30
 Asn Arg Leu Lys Val Glu Glu Leu Ala Leu Gln Ser Met Ile Asn Ser
 35 40 45
 Arg Gly Arg Thr Glu Thr Leu Ser Ser Gln Pro Ala Pro Glu Gln Leu
 50 55 60
 Cys Asp Met Ser Leu His Val Asp Asn Glu Val Thr Ile Asn Gln Thr

65
Ser Thr

70

75

80

<210> 17
<211> 95
<212> PRT
<213> Mus musculus

<400> 17
Leu Arg Lys Trp Lys Gly Met Leu Ser Arg Gln Gln Glu Pro Arg Lys
1 5 10 15
Glu Glu Glu Thr Leu Leu Arg Leu Lys Ala Ala Leu Arg Asp Gln Leu
20 25 30
Asn Arg Leu Lys Val Glu Glu Leu Ala Leu Gln Ser Met Ile Asn Ser
35 40 45
Arg Gly Arg Thr Glu Thr Leu Ser Ser Gln Pro Ala Pro Glu Gln Leu
50 55 60
Cys Asp Met Ser Leu His Val Asp Asn Glu Val Thr Ile Asn Gln Thr
65 70 75 80
Thr Leu Lys Leu Ser Thr Arg Ser Pro Met Glu Glu Glu Glu Val
85 90 95

<210> 18
<211> 95
<212> PRT
<213> Mus musculus

<400> 18
Leu Arg Lys Trp Lys Gly Met Leu Ser Arg Leu Gln Glu Leu Arg Lys
1 5 10 15
Glu Glu Glu Thr Leu Leu Arg Leu Lys Ala Ala Leu His Asp Gln Leu
20 25 30
Asn Arg Leu Lys Val Glu Glu Leu Ala Leu Gln Ser Met Ile Asn Ser
35 40 45
Arg Gly Arg Thr Glu Thr Leu Ser Ser Gln Pro Ala Pro Glu Gln Leu
50 55 60
Cys Asp Met Ser Leu His Val Asp Asn Glu Val Thr Ile Asn Gln Thr
65 70 75 80
Thr Leu Lys Leu Ser Thr Arg Ser Pro Met Glu Glu Glu Gly Arg
85 90 95

<210> 19
<211> 82
<212> PRT
<213> Mus musculus

<400> 19
Leu Arg Lys Trp Lys Gly Met Leu Ser Arg Leu Gln Glu Leu Arg Lys
1 5 10 15

Glu Glu Glu Thr Leu Leu Arg Leu Lys Ala Ala Leu His Asp Gln Leu
 20 25 30
 Asn Arg Leu Lys Val Glu Glu Leu Ala Leu Gln Ser Met Ile Asn Ser
 35 40 45
 Arg Gly Arg Thr Glu Thr Leu Ser Ser Gln Pro Ala Pro Glu Gln Leu
 50 55 60
 Cys Asp Met Ser Leu His Val Asp Asn Glu Val Thr Ile Asn Gln Thr
 65 70 75 80
 Thr Leu

<210> 20
 <211> 82
 <212> PRT
 <213> Mus musculus

<400> 20
 Leu Arg Lys Trp Lys Gly Met Leu Ser Arg Leu Gln Glu Leu Arg Lys
 1 5 10 15
 Glu Glu Glu Thr Leu Leu Arg Leu Arg Ala Ala Leu His Asp Gln Leu
 20 25 30
 Asn Arg Leu Lys Val Glu Glu Leu Ala Leu Gln Ser Met Ile Asn Ser
 35 40 45
 Arg Gly Arg Thr Glu Thr Pro Ser Ser Gln Pro Ala Pro Glu Gln Leu
 50 55 60
 Cys Asp Met Ser Leu His Val Asp Asn Glu Val Thr Ile Asn Gln Thr
 65 70 75 80
 Thr Leu

<210> 21
 <211> 81
 <212> PRT
 <213> Mus musculus

<400> 21
 Leu Arg Lys Trp Lys Gly Met Leu Ser Arg Leu Gln Glu Leu Arg Lys
 1 5 10 15
 Glu Glu Glu Thr Leu Leu Arg Leu Lys Ala Ala Leu His Asp Gln Leu
 20 25 30
 Asn Arg Leu Lys Val Glu Glu Leu Ala Leu Gln Ser Met Ile Asn Ser
 35 40 45
 Arg Gly Arg Thr Glu Thr Leu Ser Ser Gln Pro Ala Pro Glu Gln Leu
 50 55 60
 Cys Asp Met Ser Leu His Val Asp Asn Glu Val Thr Ile Asn Gln Thr
 65 70 75 80
 Thr

<210> 22

<211> 82
 <212> PRT
 <213> Mus musculus

<400> 22
 Leu Arg Lys Trp Lys Gly Met Leu Ser Arg Leu Gln Glu Leu Arg Lys
 1 5 10 15
 Glu Glu Glu Thr Leu Leu Arg Leu Lys Ala Ala Leu His Asp Gln Leu
 20 25 30
 Asn Arg Leu Lys Val Glu Glu Leu Ala Leu Gln Ser Met Ile Asn Ser
 35 40 45
 Arg Gly Arg Thr Glu Thr Leu Ser Ser Gln Pro Ala Pro Glu Gln Leu
 50 55 60
 Cys Asp Met Ser Leu His Val Asp Asn Lys Val Thr Ile Asn Gln Thr
 65 70 75 80
 Thr Pro

<210> 23
 <211> 82
 <212> PRT
 <213> Mus musculus

<400> 23
 Leu Arg Lys Trp Lys Gly Met Leu Ser Arg Leu Gln Glu Leu Arg Lys
 1 5 10 15
 Glu Glu Glu Thr Leu Leu Arg Leu Asn Ala Ala Leu His Asp Gln Leu
 20 25 30
 Asn Arg Leu Lys Val Glu Glu Leu Ala Leu Gln Ser Met Ile Asn Ser
 35 40 45
 Arg Gly Arg Thr Glu Thr Leu Ser Ser Gln Pro Ala Pro Glu Gln Leu
 50 55 60
 Cys Asp Met Ser Leu His Val Asp Asn Glu Val Thr Ile Asn Gln Thr
 65 70 75 80
 Thr Leu

<210> 24
 <211> 82
 <212> PRT
 <213> Mus musculus

<400> 24
 Leu Arg Lys Trp Lys Gly Met Leu Ser Arg Leu Gln Glu Leu Arg Asn
 1 5 10 15
 Glu Glu Glu Thr Leu Leu Arg Leu Lys Ala Ala Leu His Asp Gln Leu
 20 25 30
 Asn Arg Leu Lys Val Glu Glu Leu Ala Leu Gln Ser Met Ile Asn Ser
 35 40 45
 Arg Gly Arg Thr Glu Thr Leu Ser Ser Gln Pro Ala Pro Glu Gln Leu

50 55 60
 Cys Asp Met Ser Leu His Val Asp Asn Glu Val Thr Ile Asn Gln Thr
 65 70 75 80
 Thr Leu

<210> 25
 <211> 82
 <212> PRT
 <213> Mus musculus

<400> 25
 Leu Arg Lys Trp Lys Gly Met Leu Ser Gln Leu Gln Glu Leu Arg Lys
 1 5 10 15
 Glu Glu Glu Thr Leu Leu Arg Leu Lys Ala Ala Leu His Asp Gln Leu
 20 25 30
 Asn Arg Leu Lys Val Glu Glu Leu Ala Leu Gln Ser Met Ile Asn Ser
 35 40 45
 Arg Gly Arg Thr Glu Thr Leu Ser Ser Gln Pro Val Pro Glu Gln Leu
 50 55 60
 Cys Asp Met Ser Leu His Val Asp Asn Glu Val Thr Ile Asn Gln Thr
 65 70 75 80
 Thr Leu

<210> 26
 <211> 82
 <212> PRT
 <213> Mus musculus

<400> 26
 Leu Arg Lys Trp Lys Gly Val Leu Ser Arg Leu Gln Glu Leu Arg Lys
 1 5 10 15
 Glu Glu Glu Thr Leu Leu Arg Leu Lys Ala Ala Leu His Asp Gln Leu
 20 25 30
 Asn Arg Leu Lys Val Glu Glu Leu Ala Leu Gln Ser Met Ile Asn Ser
 35 40 45
 Arg Gly Arg Thr Glu Thr Leu Ser Ser Gln Pro Ala Pro Glu Gln Leu
 50 55 60
 Cys Asp Met Ser Leu His Val Asp Ser Glu Val Thr Ile Asn Gln Thr
 65 70 75 80
 His Lys

<210> 27
 <211> 82
 <212> PRT
 <213> Mus musculus

<400> 27

Leu Arg Lys Trp Lys Gly Met Leu Ser Arg Leu Gln Glu Leu Arg Lys
 1 5 10 15
 Glu Glu Glu Thr Leu Leu Arg Leu Lys Ala Ala Leu His Asp Gln Leu
 20 25 30
 Asn Arg Leu Lys Val Glu Glu Leu Ala Leu Gln Ser Met Ile Asn Ser
 35 40 45
 Arg Gly Arg Thr Glu Thr Leu Ser Ser Gln Pro Ala Pro Glu Gln Leu
 50 55 60
 Cys Asp Met Ser Leu His Val Asp Asn Glu Val Thr Ile Asn Gln Thr
 65 70 75 80
 His Lys

<210> 28
 <211> 63
 <212> PRT
 <213> Mus musculus

<400> 28
 Leu Arg Lys Trp Lys Gly Met Leu Ser Arg Leu Gln Glu Leu Arg Lys
 1 5 10 15
 Glu Glu Glu Thr Leu Leu Arg Leu Lys Ala Ala Leu His Asp Gln Leu
 20 25 30
 Asn Arg Leu Lys Val Glu Glu Leu Ala Leu Gln Ser Met Ile Asn Ser
 35 40 45
 Arg Gly Arg Thr Glu Thr Leu Ser Ser Gln Pro Ala Pro Glu Ser
 50 55 60

<210> 29
 <211> 63
 <212> PRT
 <213> Mus musculus

<400> 29
 Leu Arg Lys Trp Lys Gly Met Leu Ser Arg Leu Gln Glu Leu Arg Lys
 1 5 10 15
 Glu Glu Glu Thr Leu Leu Arg Leu Asn Ala Ala Leu His Asp Gln Leu
 20 25 30
 Asn Arg Leu Lys Val Glu Glu Leu Ala Leu Gln Ser Met Ile Asn Ser
 35 40 45
 Arg Gly Arg Thr Glu Thr Leu Ser Ser Gln Pro Ala Pro Glu Ser
 50 55 60

<210> 30
 <211> 60
 <212> PRT
 <213> Mus musculus

<400> 30
 Gln Arg Lys Trp Lys Gly Met Leu Ser Arg Leu Gln Glu Leu Arg Lys

1 5 10 15
 Glu Glu Glu Thr Leu Leu Arg Leu Lys Ala Ala Leu His Asp Gln Leu
 20 25 30
 Asn Arg Leu Lys Val Glu Glu Leu Ala Leu Gln Ser Met Ile Asn Ser
 35 40 45
 Arg Gly Arg Thr Glu Thr Leu Ser Ser Gln Pro Ala
 50 55 60

<210> 31
 <211> 81
 <212> PRT
 <213> Mus musculus

<400> 31
 Arg Glu Trp Lys Gly Met Leu Ser Arg Leu Gln Glu Leu Arg Lys Glu
 1 5 10 15
 Glu Glu Thr Leu Leu Arg Leu Lys Ala Ala Leu His Asp Gln Leu Asn
 20 25 30
 Arg Leu Lys Val Glu Glu Leu Ala Leu Gln Ser Met Ile Asn Ser Arg
 35 40 45
 Gly Arg Thr Glu Thr Leu Ser Ser Gln Pro Ala Pro Glu Gln Leu Cys
 50 55 60
 Asp Met Ser Leu His Val Asp Asn Glu Val Thr Ile Asn Gln Thr His
 65 70 75 80
 Ser

<210> 32
 <211> 48
 <212> PRT
 <213> Mus musculus

<400> 32
 Phe Leu Val Asn Glu Gly Trp Ser Gln Leu Ala Ala Met His Cys Val
 1 5 10 15
 Met Leu Pro Asp Leu Leu Gly Leu Glu Arg Phe Arg Pro Pro Leu Leu
 20 25 30
 Glu Met Leu Ala Arg Arg Trp Gln Asp Arg Cys Leu Glu Val Arg Glu
 35 40 45

<210> 33
 <211> 50
 <212> PRT
 <213> Mus musculus

<400> 33
 Arg Lys Trp Lys Gly Met Leu Ser Arg Leu Gln Glu Leu Arg Lys Glu
 1 5 10 15
 Glu Glu Thr Leu Leu Arg Leu Lys Ala Ala Leu His Asp Gln Leu Asn
 20 25 30

Arg Leu Lys Val Glu Glu Leu Ala Leu Gln Ser Met Ile Asn Ser Arg
 35 40 45
 Gly Arg
 50

<210> 34
 <211> 81
 <212> PRT
 <213> Mus musculus

<400> 34
 Arg Lys Trp Lys Gly Met Leu Ser Arg Leu Gln Glu Leu Arg Lys Glu
 1 5 10 15
 Glu Glu Thr Leu Leu Arg Leu Lys Ala Ala Leu His Asp Gln Leu Asn
 20 25 30
 Arg Leu Lys Val Glu Glu Leu Ala Leu Gln Ser Met Ile Asn Ser Arg
 35 40 45
 Gly Arg Thr Glu Thr Leu Ser Ser Gln Pro Ala Pro Glu Gln Leu Cys
 50 55 60
 Asp Met Ser Leu His Val Asp His Glu Val Thr Ile Asn Gln Thr Thr
 65 70 75 80
 Leu

<210> 35
 <211> 81
 <212> PRT
 <213> Mus musculus

<400> 35
 Arg Lys Trp Lys Gly Met Leu Ser Arg Leu Gln Glu Leu Arg Lys Glu
 1 5 10 15
 Glu Glu Thr Leu Leu Arg Leu Lys Ala Ala Leu His Asp Gln Leu Asn
 20 25 30
 Arg Leu Lys Val Glu Glu Leu Ala Leu Gln Ser Met Ile Asn Ser Arg
 35 40 45
 Gly Arg Thr Glu Thr Leu Ser Ser Gln Pro Ala Pro Glu Gln Leu Cys
 50 55 60
 Asp Met Ser Leu His Val Asp Asn Glu Val Thr Ile Asn Gln Thr Thr
 65 70 75 80
 Pro

<210> 36
 <211> 81
 <212> PRT
 <213> Mus musculus

<400> 36
 Arg Lys Trp Lys Gly Met Leu Ser Gln Leu Gln Glu Leu Arg Lys Glu

```

1           5           10           15
Glu Glu Thr Leu Leu Arg Leu Lys Ala Ala Leu His Asp Gln Leu Asn
          20           25           30
Arg Leu Lys Val Glu Glu Leu Ala Leu Gln Ser Met Ile Asn Ser Arg
          35           40           45
Gly Arg Thr Glu Thr Leu Ser Ser Gln Pro Ala Pro Glu Gln Leu Cys
          50           55           60
Asp Met Ser Leu His Val Asp Asn Glu Val Thr Ile Asn Gln Thr Thr
65           70           75           80
Pro

```

<210> 37
 <211> 81
 <212> PRT
 <213> Mus musculus

```

<400> 37
Arg Lys Trp Lys Gly Met Leu Ser Arg Leu Gln Glu Leu Arg Met Glu
1           5           10           15
Glu Glu Thr Leu Leu Arg Leu Lys Ala Ala Leu His Asp Gln Leu Asn
          20           25           30
Leu Leu Lys Val Glu Glu Leu Ala Leu Gln Ser Met Ile Asn Ser Arg
          35           40           45
Gly Arg Thr Glu Thr Leu Ser Ser Gln Pro Ala Pro Glu Gln Leu Cys
          50           55           60
Asp Met Ser Leu His Val Asp Asn Glu Val Thr Ile Asn Leu Thr Thr
65           70           75           80
Pro

```

<210> 38
 <211> 81
 <212> PRT
 <213> Mus musculus

```

<400> 38
Arg Lys Trp Lys Gly Met Leu Ser Arg Leu Gln Glu Leu Arg Lys Glu
1           5           10           15
Glu Glu Thr Leu Leu Arg Leu Asn Ala Ala Leu His Asp Gln Leu Asn
          20           25           30
Arg Leu Lys Val Glu Glu Leu Ala Leu Gln Ser Met Ile Asn Ser Arg
          35           40           45
Gly Arg Thr Glu Thr Leu Ser Ser Gln Pro Ala Pro Glu Gln Leu Cys
          50           55           60
Asp Met Ser Leu His Val Asp Asn Glu Val Thr Ile Asn Gln Thr Thr
65           70           75           80
Pro

```

<210> 39
 <211> 81
 <212> PRT
 <213> Mus musculus

<400> 39
 Arg Lys Trp Lys Gly Met Leu Ser Arg Leu Gln Glu Leu Arg Lys Glu
 1 5 10 15
 Glu Glu Thr Leu Leu Arg Leu Lys Ala Ala Leu His Asp Gln Leu Asn
 20 25 30
 Arg Leu Lys Val Glu Glu Leu Ala Leu Gln Ser Met Ile Asn Ser Arg
 35 40 45
 Gly Arg Ala Glu Thr Leu Ser Ser Gln Pro Ala Pro Glu Gln Leu Cys
 50 55 60
 Asp Met Ser Leu His Val Asp Asn Glu Val Thr Ile Asn Gln Thr Thr
 65 70 75 80
 Pro

<210> 40
 <211> 81
 <212> PRT
 <213> Mus musculus

<400> 40
 Arg Lys Trp Lys Gly Met Leu Ser Arg Leu Gln Glu Leu Arg Lys Glu
 1 5 10 15
 Glu Glu Thr Leu Leu Arg Leu Lys Ala Ala Leu His Asp Gln Leu Asn
 20 25 30
 Arg Leu Lys Val Glu Glu Leu Ala Leu Gln Ser Met Ile Asn Ser Arg
 35 40 45
 Gly Arg Thr Glu Thr Leu Ser Ser Gln Pro Thr Pro Glu Gln Leu Cys
 50 55 60
 Asp Met Ser Leu His Val Asp Asn Glu Val Thr Ile Asn Gln Thr Thr
 65 70 75 80
 Thr

<210> 41
 <211> 81
 <212> PRT
 <213> Mus musculus

<400> 41
 Arg Lys Trp Lys Gly Met Leu Ser Arg Leu Gln Glu Leu Arg Lys Glu
 1 5 10 15
 Glu Glu Thr Leu Leu Arg Leu Lys Ala Ala Leu His Asp Gln Leu Asn
 20 25 30
 Arg Leu Lys Val Glu Glu Leu Ala Leu Gln Ser Met Ile Asn Ser Arg
 35 40 45

Gly Arg Thr Glu Thr Leu Ser Ser Gln Pro Ala Pro Glu Gln Leu Cys
 50 55 60
 Asp Met Ser Leu His Val Asp Asn Glu Val Thr Ile Asn Gln Thr Lys
 65 70 75 80
 Leu

<210> 42
 <211> 81
 <212> PRT
 <213> Mus musculus

<400> 42
 Arg Lys Trp Lys Gly Met Leu Ser Arg Leu Gln Glu Leu Arg Lys Glu
 1 5 10 15
 Glu Glu Thr Leu Leu Arg Leu Lys Ala Ala Leu His Asp Gln Leu Asn
 20 25 30
 Arg Leu Lys Val Glu Glu Leu Ala Leu Gln Ser Met Ile Asn Ser Arg
 35 40 45
 Gly Arg Thr Glu Thr Leu Ser Ser Gln Pro Ala Pro Glu Gln Leu Cys
 50 55 60
 Asp Met Ser Leu His Val Asp Asn Glu Val Thr Ile Asn Gln Thr Thr
 65 70 75 80
 Gln

<210> 43
 <211> 81
 <212> PRT
 <213> Mus musculus

<400> 43
 Arg Lys Trp Lys Gly Met Leu Ser Arg Leu Gln Glu Leu Arg Lys Glu
 1 5 10 15
 Glu Glu Thr Leu Leu Arg Leu Lys Ala Ala Leu His Asp Gln Leu Asn
 20 25 30
 Arg Leu Lys Val Glu Glu Leu Ala Leu Gln Ser Met Ile Asn Ser Arg
 35 40 45
 Gly Arg Thr Glu Thr Leu Ser Ser Gln Pro Ala Pro Glu Gln Leu Cys
 50 55 60
 Asp Met Ser Leu His Val Asp Asn Glu Val Thr Ile Asn Gln Thr Arg
 65 70 75 80
 Pro

<210> 44
 <211> 81
 <212> PRT
 <213> Mus musculus

<400> 44

Arg	Lys	Trp	Glu	Gly	Met	Leu	Ser	Arg	Leu	Gln	Glu	Leu	Arg	Lys	Glu
1				5					10					15	
Glu	Glu	Thr	Leu	Leu	Arg	Leu	Lys	Ala	Ala	Leu	His	Asp	Gln	Leu	Asn
			20					25					30		
Arg	Leu	Lys	Val	Glu	Glu	Leu	Ala	Leu	Gln	Ser	Met	Ile	Asn	Ser	Arg
		35					40					45			
Gly	Arg	Thr	Glu	Thr	Leu	Ser	Ser	Gln	Pro	Ala	Pro	Glu	Gln	Leu	Cys
	50					55					60				
Asp	Met	Ser	Leu	His	Val	Asp	Asn	Glu	Val	Thr	Ile	Asn	Gln	Thr	Arg
65					70					75					80
Pro															

<210> 45

<211> 81

<212> PRT

<213> Mus musculus

<400> 45

Arg	Lys	Trp	Lys	Gly	Thr	Leu	Ser	Arg	Leu	Gln	Asp	Leu	Arg	Lys	Glu
1				5					10					15	
Glu	Glu	Thr	Leu	Leu	Arg	Leu	Lys	Ala	Ala	Leu	His	Asp	Gln	Leu	Asn
			20					25					30		
Arg	Leu	Lys	Val	Glu	Glu	Leu	Ala	Leu	Gln	Ser	Met	Ile	Asn	Ser	Arg
		35					40					45			
Gly	Arg	Thr	Glu	Thr	Leu	Ser	Ser	Gln	Pro	Ala	Pro	Glu	Gln	Leu	Cys
	50					55					60				
Asp	Val	Ser	Leu	His	Val	Asp	Asn	Glu	Val	Thr	Ile	Asn	Gln	Thr	Arg
65					70					75					80
Pro															

<210> 46

<211> 49

<212> PRT

<213> Mus musculus

<400> 46

Lys	Trp	Lys	Gly	Met	Leu	Ser	Arg	Leu	Lys	Glu	Leu	Arg	Lys	Glu	Glu
1				5					10					15	
Glu	Thr	Leu	Leu	Arg	Leu	Lys	Ala	Ala	Leu	His	Asp	Gln	Leu	Asn	Arg
			20					25					30		
Leu	Lys	Val	Glu	Glu	Leu	Ala	Leu	Gln	Ser	Met	Ile	Asn	Ser	Arg	Gly
		35					40					45			
Arg															

<210> 47

<211> 79

<212> PRT

<213> Mus musculus

<400> 47

Trp	Lys	Gly	Met	Leu	Ser	Arg	Leu	Gln	Glu	Leu	Arg	Lys	Glu	Glu	Glu
1				5				10					15		
Thr	Leu	Leu	Arg	Leu	Lys	Ala	Ala	Leu	His	Asp	Gln	Leu	Asn	Arg	Leu
			20					25					30		
Lys	Val	Glu	Glu	Leu	Ala	Leu	Gln	Ser	Met	Ile	Asn	Ser	Arg	Gly	Arg
		35					40					45			
Thr	Glu	Thr	Leu	Ser	Ser	Gln	Pro	Ala	Pro	Glu	Gln	Leu	Cys	Asp	Met
	50					55					60				
Ser	Leu	His	Val	Asp	Asn	Glu	Val	Thr	Ile	Asn	Gln	Thr	Thr	Leu	
65					70					75					

<210> 48

<211> 79

<212> PRT

<213> Mus musculus

<400> 48

Trp	Lys	Gly	Met	Leu	Ser	Arg	Leu	Gln	Glu	Leu	Arg	Lys	Glu	Glu	Glu
1				5				10					15		
Ala	Leu	Leu	Arg	Leu	Lys	Ala	Ala	Leu	His	Asp	Gln	Leu	Asn	Arg	Leu
			20					25					30		
Lys	Val	Glu	Glu	Leu	Ala	Leu	Gln	Ser	Met	Ile	Asn	Ser	Arg	Gly	Arg
		35					40				45				
Thr	Glu	Thr	Leu	Ser	Ser	Gln	Pro	Ala	Pro	Glu	Gln	Leu	Cys	Asp	Met
	50					55					60				
Ser	Leu	His	Val	Asp	Asn	Glu	Val	Thr	Ile	Asn	Gln	Thr	Thr	Leu	
65					70					75					

<210> 49

<211> 47

<212> PRT

<213> Mus musculus

<400> 49

Lys	Gly	Met	Leu	Ser	Arg	Leu	Gln	Glu	Leu	Arg	Lys	Glu	Glu	Glu	Thr
1				5				10					15		
Leu	Leu	Arg	Leu	Lys	Ala	Ala	Leu	His	Asp	Gln	Leu	Asn	Arg	Leu	Lys
			20					25					30		
Val	Lys	Glu	Leu	Ala	Leu	Gln	Ser	Met	Ile	Asn	Ser	Arg	Gly	Arg	
		35					40					45			

<210> 50

<211> 90

<212> PRT

<213> Mus musculus

<400> 50

Gly	Met	Leu	Ser	Arg	Leu	Gln	Glu	Leu	Arg	Lys	Glu	Glu	Glu	Thr	Leu
1				5					10					15	
Leu	Arg	Leu	Lys	Ala	Ala	Leu	His	Asp	Gln	Leu	Asn	Arg	Leu	Lys	Val
			20					25					30		
Glu	Glu	Leu	Ala	Leu	Gln	Ser	Met	Ile	Asn	Ser	Arg	Gly	Arg	Thr	Glu
		35					40					45			
Thr	Leu	Ser	Ser	Gln	Pro	Ala	Pro	Glu	Gln	Leu	Cys	Asp	Met	Ser	Leu
	50					55					60				
His	Val	Asp	Asn	Glu	Val	Thr	Ile	Asn	Gln	Thr	Thr	Leu	Lys	Leu	Ser
65					70					75					80
Thr	Arg	Ser	Pro	Met	Glu	Glu	Glu	Glu	Gly						
				85					90						

<210> 51

<211> 77

<212> PRT

<213> Mus musculus

<400> 51

Gly	Met	Leu	Ser	Arg	Leu	Gln	Glu	Leu	Arg	Lys	Glu	Glu	Glu	Thr	Leu
1				5					10					15	
Leu	Arg	Leu	Lys	Ala	Ala	Leu	His	Asp	Gln	Leu	Asn	Arg	Leu	Lys	Val
			20					25					30		
Glu	Glu	Leu	Ala	Leu	Gln	Ser	Met	Ile	Asn	Ser	Arg	Gly	Arg	Thr	Glu
		35					40					45			
Ala	Leu	Ser	Ser	Gln	Pro	Ala	Pro	Glu	Gln	Leu	Cys	Asp	Thr	Ser	Leu
	50					55					60				
His	Val	Asp	Asn	Glu	Val	Thr	Ile	Asn	Gln	Thr	Thr	Leu			
65					70					75					

<210> 52

<211> 77

<212> PRT

<213> Mus musculus

<400> 52

Gly	Met	Leu	Ser	Arg	Leu	Gln	Glu	Leu	Arg	Lys	Glu	Glu	Glu	Thr	Leu
1				5					10					15	
Leu	Arg	Leu	Lys	Ala	Ala	Leu	His	Asp	Gln	Leu	Asn	Arg	Leu	Lys	Val
			20					25					30		
Glu	Glu	Leu	Ala	Leu	Gln	Ser	Met	Ile	Asn	Ser	Arg	Gly	Arg	Thr	Glu
		35					40					45			
Thr	Leu	Ser	Ser	Gln	Pro	Ala	Pro	Glu	Gln	Leu	Cys	Asp	Met	Ser	Leu
	50					55					60				
His	Val	Asp	Asn	Glu	Val	Thr	Ile	Asn	Gln	Thr	His	Ser			
65					70					75					

<210> 53

<211> 77

<212> PRT

<213> Mus musculus

<400> 53

Gly	Met	Leu	Ser	Arg	Leu	Gln	Glu	Leu	Arg	Lys	Glu	Glu	Glu	Thr	Leu
1				5					10					15	
Leu	Arg	Leu	Lys	Ala	Ala	Leu	His	Asp	Gln	Leu	Asn	Arg	Leu	Lys	Val
			20					25					30		
Glu	Glu	Leu	Ala	Leu	Gln	Ser	Met	Ile	Asn	Ser	Arg	Gly	Arg	Thr	Glu
		35					40					45			
Thr	Leu	Ser	Ser	Gln	Pro	Ala	Pro	Glu	Gln	Leu	Cys	Asp	Met	Ser	Leu
	50					55					60				
His	Val	Asp	Asn	Glu	Val	Ala	Ile	Asn	Gln	Thr	Thr	Pro			
65					70					75					

<210> 54

<211> 77

<212> PRT

<213> Mus musculus

<400> 54

Gly	Met	Leu	Ser	Arg	Leu	Gln	Glu	Leu	Arg	Lys	Glu	Glu	Glu	Thr	Leu
1				5					10					15	
Leu	Arg	Leu	Lys	Ala	Ala	Leu	His	Asp	Gln	Leu	Asn	Arg	Leu	Lys	Val
			20					25					30		
Glu	Glu	Leu	Ala	Leu	Gln	Ser	Met	Ile	Asn	Ser	Arg	Gly	Arg	Thr	Glu
		35					40					45			
Thr	Leu	Ser	Ser	Gln	Pro	Ala	Pro	Glu	Gln	Leu	Cys	Asp	Met	Ser	Leu
	50					55					60				
His	Val	Asp	Asn	Glu	Val	Thr	Ile	Asn	Gln	Thr	Thr	Pro			
65					70					75					

<210> 55

<211> 76

<212> PRT

<213> Mus musculus

<400> 55

Gly	Met	Leu	Ser	Arg	Leu	Gln	Glu	Leu	Arg	Lys	Glu	Glu	Glu	Thr	Leu
1				5					10					15	
Leu	Arg	Leu	Lys	Ala	Ala	Leu	His	Asp	Gln	Leu	Asn	Arg	Leu	Lys	Val
			20					25					30		
Glu	Glu	Leu	Ala	Leu	Gln	Ser	Met	Ile	Asn	Ser	Arg	Glu	Arg	Thr	Glu
		35					40					45			
Thr	Leu	Ser	Ser	Arg	Pro	Ala	Pro	Glu	Gln	Leu	Cys	Asp	Met	Ser	Leu
	50					55					60				
His	Val	Asp	Asn	Glu	Val	Thr	Ile	Asn	Gln	Thr	Thr				
65					70					75					

<210> 56

<211> 76
 <212> PRT
 <213> Mus musculus

<400> 56
 Gly Met Leu Ser Arg Leu Gln Glu Leu Arg Lys Glu Glu Glu Thr Leu
 1 5 10 15
 Leu Arg Leu Lys Ala Ala Leu His Asp Gln Leu Asn Arg Leu Lys Val
 20 25 30
 Glu Glu Leu Ala Leu Gln Ser Met Ile Asn Ser Arg Gly Arg Thr Glu
 35 40 45
 Thr Leu Ser Ser Gln Pro Ala Pro Glu Gln Leu Cys Asp Met Ser Leu
 50 55 60
 His Val Asp Asn Glu Val Thr Ile Asp Gln Gly Ala
 65 70 75

<210> 57
 <211> 74
 <212> PRT
 <213> Mus musculus

<400> 57
 Gly Met Leu Ser Arg Leu Gln Glu Leu Arg Lys Glu Glu Glu Thr Leu
 1 5 10 15
 Leu Arg Leu Lys Ala Ala Leu His Asn Gln Leu Asn Arg Leu Lys Val
 20 25 30
 Glu Glu Leu Ala Leu Gln Ser Met Ile Asn Ser Arg Gly Arg Thr Glu
 35 40 45
 Thr Leu Ser Ser Gln Pro Ala Pro Glu Gln Leu Cys Asp Met Ser Leu
 50 55 60
 His Val Asp Asn Glu Val Thr Ile Asn Gln
 65 70

<210> 58
 <211> 69
 <212> PRT
 <213> Mus musculus

<400> 58
 Gly Met Leu Ser Arg Leu Gln Glu Leu Arg Lys Glu Glu Glu Thr Leu
 1 5 10 15
 Leu Arg Leu Lys Ala Ala Leu His Asp Gln Leu Asn Arg Leu Lys Val
 20 25 30
 Glu Glu Leu Ala Leu Gln Ser Met Ile Asn Ser Arg Gly Arg Thr Glu
 35 40 45
 Thr Leu Ser Ser Gln Pro Ala Pro Glu Gln Leu Cys Asp Met Ser Leu
 50 55 60
 His Val Asp His Glu
 65

<210> 59
 <211> 69
 <212> PRT
 <213> Mus musculus

<400> 59
 Gly Met Leu Ser Arg Leu Gln Glu Leu Arg Lys Glu Glu Glu Thr Leu
 1 5 10 15
 Leu Arg Leu Lys Ala Ala Leu His Asp Gln Leu Asn Arg Leu Lys Val
 20 25 30
 Glu Glu Leu Ala Leu Gln Ser Met Ile Asn Ser Arg Gly Arg Thr Glu
 35 40 45
 Thr Leu Ser Ser Gln Pro Ala Pro Glu Gln Leu Cys Asp Met Ser Leu
 50 55 60
 His Val Asp Ile Glu
 65

<210> 60
 <211> 67
 <212> PRT
 <213> Mus musculus

<400> 60
 Gly Met Leu Ser Arg Leu Gln Glu Leu Arg Lys Glu Glu Glu Thr Leu
 1 5 10 15
 Leu Arg Leu Lys Ala Ala Leu His Asp Gln Leu Asn Arg Leu Lys Val
 20 25 30
 Glu Glu Leu Ala Leu Gln Ser Met Ile Asn Ser Arg Gly Arg Thr Glu
 35 40 45
 Thr Leu Ser Ser Gln Pro Ala Pro Glu Gln Leu Cys Asp Thr Ser Leu
 50 55 60
 His Val Thr
 65

<210> 61
 <211> 46
 <212> PRT
 <213> Mus musculus

<400> 61
 Gly Met Leu Ser Arg Leu Gln Glu Leu Arg Lys Glu Glu Glu Thr Leu
 1 5 10 15
 Leu Arg Leu Lys Ala Ala Leu His Asp Gln Leu Asn Arg Leu Lys Val
 20 25 30
 Glu Glu Leu Ala Leu Gln Ser Met Ile Asn Ser Arg Gly Arg
 35 40 45

<210> 62
 <211> 46
 <212> PRT

<213> Mus musculus

<400> 62

```

Arg Met Leu Ser Gln Leu Gln Glu Leu Arg Lys Glu Glu Glu Thr Leu
1           5           10           15
Leu Arg Leu Lys Ala Thr Leu His Asp Gln Leu Asn Arg Leu Lys Val
          20           25           30
Glu Glu Leu Ala Leu Gln Ser Met Ile Asn Ser Arg Gly Lys
          35           40           45

```

<210> 63

<211> 75

<212> PRT

<213> Mus musculus

<400> 63

```

Leu Ser Arg Leu Gln Glu Leu Arg Lys Glu Glu Glu Thr Leu Leu Arg
1           5           10           15
Leu Lys Ala Ala Leu His Asp Gln Leu Asn Arg Leu Lys Val Glu Glu
          20           25           30
Leu Ala Leu Gln Ser Met Ile Asn Ser Arg Gly Arg Thr Glu Thr Leu
          35           40           45
Ser Ser Gln Pro Ala Pro Glu Gln Leu Cys Asp Met Ser Leu His Val
          50           55           60
Asp Asn Glu Val Thr Ile Asn Gln Thr Thr Leu
65           70           75

```

<210> 64

<211> 69

<212> PRT

<213> Mus musculus

<400> 64

```

Leu Ser Arg Leu Gln Glu Leu Arg Lys Glu Glu Glu Thr Leu Leu Arg
1           5           10           15
Leu Lys Ala Ala Leu His Asp Gln Leu Asn Arg Leu Lys Val Glu Glu
          20           25           30
Leu Ala Leu Gln Ser Met Ile Asn Ser Arg Gly Arg Thr Glu Thr Leu
          35           40           45
Ser Ser Gln Pro Ala Pro Glu Gln Leu Cys Asp Met Ser Leu His Val
          50           55           60
Asp Asn Glu Ala Thr
65

```

<210> 65

<211> 66

<212> PRT

<213> Mus musculus

<400> 65

Arg Leu Gln Glu Leu Arg Lys Glu Glu Glu Thr Leu Leu Arg Leu Lys
 1 5 10 15
 Ala Ala Leu His Asp Gln Leu Asn Arg Leu Lys Val Glu Glu Leu Ala
 20 25 30
 Leu Gln Ser Met Ile Asn Ser Arg Gly Arg Thr Glu Thr Leu Ser Ser
 35 40 45
 Gln Pro Ala Pro Glu Gln Leu Cys Asp Met Ser Leu His Val Asp Asn
 50 55 60
 Glu Val
 65

<210> 66
 <211> 61
 <212> PRT
 <213> Mus musculus

<400> 66
 Arg Leu Arg Glu Leu Arg Lys Glu Glu Lys Thr Leu Leu Arg Leu Lys
 1 5 10 15
 Ala Ala Leu His Asp Gln Leu Asn Arg Leu Lys Val Glu Glu Leu Ala
 20 25 30
 Leu Gln Ser Met Ile Asn Ser Arg Gly Arg Thr Glu Thr Leu Ser Ser
 35 40 45
 Gln Pro Ala Pro Glu Gln Cys Pro Tyr Met Leu Thr Thr
 50 55 60

<210> 67
 <211> 61
 <212> PRT
 <213> Mus musculus

<400> 67
 Arg Leu Gln Glu Leu Arg Lys Glu Glu Glu Thr Leu Leu Arg Leu Lys
 1 5 10 15
 Ala Ala Leu His Asp Gln Leu Asn Arg Leu Lys Val Glu Glu Leu Ala
 20 25 30
 Leu Gln Ser Met Ile Asn Ser Arg Gly Arg Thr Glu Thr Leu Ser Ser
 35 40 45
 Gln Pro Ala Pro Gly Gln Cys Pro Tyr Met Leu Thr Thr
 50 55 60

<210> 68
 <211> 61
 <212> PRT
 <213> Mus musculus

<400> 68
 Arg Leu Gln Glu Leu Arg Lys Glu Glu Glu Thr Gln Leu Arg Leu Lys
 1 5 10 15
 Ala Ala Leu His Asp Gln Leu Asn Arg Leu Lys Val Glu Glu Leu Ala

	20		25		30										
Leu	Gln	Ser	Met	Ile	Asn	Ser	Arg	Gly	Arg	Thr	Glu	Thr	Leu	Ser	Ser
	35						40					45			
Gln	Pro	Ala	Pro	Glu	Gln	Cys	Pro	Tyr	Met	Leu	Thr	Thr			
	50					55					60				

<210> 69
 <211> 40
 <212> PRT
 <213> Mus musculus

<400> 69
 Arg Leu Gln Glu Leu Arg Lys Glu Glu Glu Thr Leu Leu Arg Leu Lys
 1 5 10 15
 Ala Ala Leu His Asp Gln Leu Asn Arg Leu Lys Val Glu Glu Leu Ala
 20 25 30
 Leu Gln Ser Met Ile Asn Ser Arg
 35 40

<210> 70
 <211> 956
 <212> PRT
 <213> Mus musculus

<400> 70
 Met Ala Asp Pro Ala Glu Cys Ser Ile Lys Val Met Cys Arg Phe Arg
 1 5 10 15
 Pro Leu Asn Glu Ala Glu Ile Leu Arg Gly Asp Lys Phe Ile Pro Lys
 20 25 30
 Phe Lys Gly Glu Glu Thr Val Val Ile Gly Gln Gly Lys Pro Tyr Val
 35 40 45
 Phe Asp Arg Val Leu Pro Pro Asn Thr Thr Gln Glu Gln Val Tyr Asn
 50 55 60
 Ala Cys Ala Lys Gln Ile Val Lys Asp Val Leu Glu Gly Tyr Asn Gly
 65 70 75 80
 Thr Ile Phe Ala Tyr Gly Gln Thr Ser Ser Gly Lys Thr His Thr Met
 85 90 95
 Glu Gly Lys Leu His Asp Pro Gln Leu Met Gly Ile Ile Pro Arg Ile
 100 105 110
 Ala His Asp Ile Phe Asp His Ile Tyr Ser Met Asp Glu Asn Leu Glu
 115 120 125
 Phe His Ile Lys Val Ser Tyr Phe Glu Ile Tyr Leu Asp Lys Ile Arg
 130 135 140
 Asp Leu Leu Asp Val Ser Lys Thr Asn Leu Ala Val His Glu Asp Lys
 145 150 155 160
 Asn Arg Val Pro Tyr Val Lys Gly Cys Thr Glu Arg Phe Val Ser Ser
 165 170 175
 Pro Glu Glu Val Met Asp Val Ile Asp Glu Gly Lys Ala Asn Arg His
 180 185 190
 Val Ala Val Thr Asn Met Asn Glu His Ser Ser Arg Ser His Ser Ile

195	200	205
Phe Leu Ile Asn Ile Lys Gln Glu Asn Val Glu Thr Glu Lys Lys Leu		
210	215	220
Ser Gly Lys Leu Tyr Leu Val Asp Leu Ala Gly Ser Glu Lys Val Ser		
225	230	235
Lys Thr Gly Ala Glu Gly Ala Val Leu Asp Glu Ala Lys Asn Ile Asn		
245	250	255
Lys Ser Leu Ser Ala Leu Gly Asn Val Ile Ser Ala Leu Ala Glu Gly		
260	265	270
Thr Lys Thr His Val Pro Tyr Arg Asp Ser Lys Met Thr Arg Ile Leu		
275	280	285
Gln Asp Ser Leu Gly Gly Asn Cys Arg Thr Thr Ile Val Ile Cys Cys		
290	295	300
Ser Pro Ser Val Phe Asn Glu Ala Glu Thr Lys Ser Thr Leu Met Phe		
305	310	315
Gly Gln Arg Ala Lys Thr Ile Lys Asn Thr Val Ser Val Asn Leu Glu		
325	330	335
Leu Thr Ala Glu Glu Trp Lys Lys Lys Tyr Glu Lys Glu Lys Glu Lys		
340	345	350
Asn Lys Ala Leu Lys Ser Val Leu Gln His Leu Glu Met Glu Leu Asn		
355	360	365
Arg Trp Arg Asn Gly Glu Ala Val Pro Glu Asp Glu Gln Ile Ser Ala		
370	375	380
Lys Asp His Lys Ser Leu Glu Pro Cys Asp Asn Thr Pro Ile Ile Asp		
385	390	395
Asn Ile Thr Pro Val Val Asp Gly Ile Ser Ala Glu Lys Glu Lys Tyr		
405	410	415
Asp Glu Glu Ile Thr Ser Leu Tyr Arg Gln Leu Asp Asp Lys Asp Asp		
420	425	430
Glu Ile Asn Gln Gln Ser Gln Leu Ala Glu Lys Leu Lys Gln Gln Met		
435	440	445
Leu Asp Gln Asp Glu Leu Leu Ala Ser Thr Arg Arg Asp Tyr Glu Lys		
450	455	460
Ile Gln Glu Glu Leu Thr Arg Leu Gln Ile Glu Asn Glu Ala Ala Lys		
465	470	475
Asp Glu Val Lys Glu Val Leu Gln Ala Leu Glu Glu Leu Ala Val Asn		
485	490	495
Tyr Asp Gln Lys Ser Gln Glu Val Glu Asp Lys Thr Arg Ala Asn Glu		
500	505	510
Gln Leu Thr Asp Glu Leu Ala Gln Lys Thr Thr Thr Leu Thr Thr Thr		
515	520	525
Gln Arg Glu Leu Ser Gln Leu Gln Glu Leu Ser Asn His Gln Lys Lys		
530	535	540
Arg Ala Thr Glu Ile Leu Asn Leu Leu Leu Lys Asp Leu Gly Glu Ile		
545	550	555
Gly Gly Ile Ile Gly Thr Asn Asp Val Lys Thr Leu Ala Asp Val Asn		
565	570	575
Gly Val Ile Glu Glu Glu Phe Thr Met Ala Arg Leu Tyr Ile Ser Lys		
580	585	590
Met Lys Ser Glu Val Lys Ser Leu Val Asn Arg Ser Lys Gln Leu Glu		

595	600	605
Ser Ala Gln Met Asp	Ser Asn Arg Lys Met Asn Ala Ser Glu Arg Glu	
610	615	620
Leu Ala Ala Cys Gln	Leu Leu Ile Ser Gln His Glu Ala Lys Ile Lys	
625	630	635
Ser Leu Thr Asp Tyr	Met Gln Asn Met Glu Gln Lys Arg Arg Gln Leu	
645	650	655
Glu Glu Ser Gln Asp	Ser Leu Ser Glu Glu Leu Ala Lys Leu Arg Ala	
660	665	670
Gln Glu Lys Met His	Glu Val Ser Phe Gln Asp Lys Glu Lys Glu His	
675	680	685
Leu Thr Arg Leu Gln	Asp Ala Glu Glu Val Lys Lys Ala Leu Glu Gln	
690	695	700
Gln Met Glu Ser His	Arg Glu Ala His Gln Lys Gln Leu Ser Arg Leu	
705	710	715
Arg Asp Glu Ile Glu	Glu Lys Gln Arg Ile Ile Asp Glu Ile Arg Asp	
725	730	735
Leu Asn Gln Lys Leu	Gln Leu Glu Gln Glu Arg Leu Ser Ser Asp Tyr	
740	745	750
Asn Lys Leu Lys Ile	Glu Asp Gln Glu Arg Glu Val Lys Leu Glu Lys	
755	760	765
Leu Leu Leu Leu Asn	Asp Lys Arg Glu Gln Ala Arg Glu Asp Leu Lys	
770	775	780
Gly Leu Glu Glu Thr	Val Ser Ile Glu Leu Gln Thr Leu His Asn Leu	
785	790	795
Arg Lys Leu Phe Val	Gln Asp Leu Thr Thr Arg Val Lys Lys Ser Val	
805	810	815
Glu Leu Asp Ser Asp	Asp Gly Gly Gly Ser Ala Ala Gln Lys Gln Lys	
820	825	830
Ile Ser Phe Leu Glu	Asn Asn Leu Glu Gln Leu Thr Lys Val His Lys	
835	840	845
Gln Leu Val Arg Asp	Asn Ala Asp Leu Arg Cys Glu Leu Pro Lys Leu	
850	855	860
Glu Lys Arg Leu Arg	Ala Thr Ala Glu Arg Val Lys Ala Leu Glu Ser	
865	870	875
Ala Leu Lys Glu Ala	Lys Glu Asn Ala Met Arg Asp Arg Lys Arg Tyr	
885	890	895
Gln Gln Glu Val Asp	Arg Ile Lys Glu Ala Val Arg Ala Lys Asn Met	
900	905	910
Ala Arg Arg Ala His	Ser Ala Gln Ile Ala Lys Pro Ile Arg Pro Gly	
915	920	925
His Tyr Pro Ala Ser	Ser Pro Thr Ala Val His Ala Val Arg Gly Gly	
930	935	940
Gly Gly Gly Ser Ser	Asn Ser Thr His Tyr Gln Lys	
945	950	955

<210> 71

<211> 61

<212> PRT

<213> Mus musculus

<400> 71

Gly	Ser	Ala	Ala	Gln	Lys	Gln	Lys	Ile	Ser	Phe	Leu	Glu	Asn	Asn	Leu
1				5				10					15		
Glu	Gln	Leu	Thr	Lys	Val	His	Lys	Gln	Leu	Val	Arg	Asp	Asn	Ala	Asp
			20					25					30		
Leu	Arg	Cys	Glu	Leu	Pro	Lys	Leu	Glu	Lys	Arg	Leu	Arg	Ala	Thr	Ala
		35					40					45			
Glu	Arg	Val	Lys	Ala	Leu	Glu	Ser	Ala	Leu	Lys	Glu	Ala			
		50				55					60				

<210> 72

<211> 61

<212> PRT

<213> Mus musculus

<400> 72

Gly	Ser	Ala	Ala	Gln	Lys	Gln	Lys	Ile	Ser	Phe	Leu	Glu	Asn	Asn	Leu
1				5				10					15		
Glu	Gln	Leu	Thr	Lys	Val	His	Lys	Gln	Pro	Val	Arg	Asp	Asn	Ala	Asp
			20					25					30		
Leu	Arg	Cys	Glu	Leu	Pro	Lys	Leu	Glu	Lys	Arg	Leu	Arg	Ala	Thr	Ala
		35					40					45			
Glu	Arg	Val	Lys	Ala	Leu	Glu	Ser	Ala	Leu	Lys	Glu	Ala			
		50				55					60				

<210> 73

<211> 61

<212> PRT

<213> Mus musculus

<400> 73

Gly	Ser	Ala	Ala	Gln	Lys	Gln	Lys	Ile	Ser	Phe	Leu	Glu	Asn	Asn	Leu
1				5				10					15		
Glu	Gln	Leu	Thr	Lys	Val	His	Lys	Gln	Leu	Val	Arg	Asp	Asn	Ala	Asp
			20					25					30		
Leu	Arg	Cys	Glu	Leu	Pro	Lys	Leu	Glu	Lys	Arg	Leu	Arg	Ala	Thr	Ala
		35					40					45			
Lys	Arg	Val	Lys	Ala	Leu	Glu	Ser	Ala	Leu	Lys	Asp	Ala			
		50				55					60				

<210> 74

<211> 64

<212> PRT

<213> Mus musculus

<400> 74

Gly	Ser	Ala	Ala	Gln	Lys	Gln	Lys	Ile	Ser	Phe	Leu	Glu	Asn	Asn	Leu
1				5				10					15		
Glu	Gln	Leu	Thr	Lys	Val	His	Lys	Gln	Leu	Val	Arg	Asp	Asn	Ala	Asp

			20					25					30				
Leu	Arg	Cys	Glu	Leu	Pro	Lys	Leu	Glu	Lys	Arg	Leu	Arg	Ala	Thr	Ala		
		35					40					45					
Lys	Arg	Val	Lys	Ala	Leu	Val	Ser	Ala	Leu	Lys	Glu	Ala	Lys	Glu	Arg		
	50					55					60						

<210> 75
 <211> 64
 <212> PRT
 <213> Mus musculus

Gly	Ser	Ala	Ala	Gln	Lys	Gln	Lys	Ile	Ser	Phe	Leu	Glu	Asn	Asn	Leu		
1			5				10					15					
Glu	Gln	Leu	Thr	Lys	Val	His	Lys	Gln	Leu	Val	Arg	Asp	Asn	Ala	Asp		
			20				25					30					
Leu	Arg	Cys	Glu	Leu	Pro	Lys	Leu	Glu	Lys	Arg	Leu	Arg	Ala	Thr	Ala		
		35					40				45						
Glu	Arg	Val	Met	Ala	Leu	Glu	Ser	Ala	Leu	Lys	Glu	Ala	Lys	Glu	Arg		
	50					55					60						

<210> 76
 <211> 64
 <212> PRT
 <213> Mus musculus

Gly	Ser	Ala	Ala	Gln	Lys	Gln	Lys	Ile	Ser	Leu	Leu	Glu	Asn	Asn	Leu		
1			5				10					15					
Glu	Gln	Leu	Thr	Lys	Val	His	Lys	Gln	Leu	Val	Arg	Asp	Asn	Ala	Asp		
			20				25					30					
Leu	Arg	Cys	Glu	Leu	Pro	Lys	Leu	Glu	Lys	Arg	Leu	Arg	Ala	Thr	Ala		
		35					40				45						
Glu	Arg	Val	Lys	Ala	Leu	Glu	Ser	Ala	Leu	Lys	Glu	Ala	Lys	Glu	Arg		
	50					55					60						

<210> 77
 <211> 64
 <212> PRT
 <213> Mus musculus

Gly	Ser	Ala	Ala	Gln	Lys	Gln	Lys	Ile	Ser	Phe	Leu	Glu	Asn	His	Leu		
1			5				10					15					
Glu	Gln	Leu	Thr	Lys	Val	His	Lys	Leu	Leu	Val	Arg	Asp	Asn	Ala	Asp		
			20				25					30					
Leu	Arg	Cys	Glu	Leu	Pro	Lys	Leu	Glu	Lys	Arg	Leu	Arg	Ala	Thr	Ala		
		35					40				45						
Glu	Arg	Val	Lys	Ala	Leu	Glu	Ser	Ala	Leu	Lys	Glu	Ala	Lys	Glu	Arg		
	50					55					60						

<210> 78
 <211> 54
 <212> PRT
 <213> Mus musculus

<400> 78
 Leu Glu Gln Leu Thr Lys Val His Lys Gln Leu Val Arg Asp Asn Ala
 1 5 10 15
 Asp Leu Arg Cys Glu Leu Pro Lys Leu Glu Lys Arg Leu Arg Ala Thr
 20 25 30
 Ala Glu Arg Val Lys Ala Leu Glu Ser Ala Leu Lys Glu Ala Lys Glu
 35 40 45
 Asn Ala Met Arg Asp Arg
 50

<210> 79
 <211> 54
 <212> PRT
 <213> Mus musculus

<400> 79
 Leu Glu Gln Leu Thr Arg Val His Lys Gln Leu Val Arg Asp Asn Ala
 1 5 10 15
 Asp Leu Arg Tyr Glu Leu His Lys Leu Glu Lys Arg Leu Arg Ala Thr
 20 25 30
 Ala Glu Arg Val Lys Ala Leu Glu Ser Ala Leu Lys Glu Ala Lys Glu
 35 40 45
 Asn Ala Met Arg Asp Arg
 50

<210> 80
 <211> 54
 <212> PRT
 <213> Mus musculus

<400> 80
 Leu Glu Gln Leu Thr Lys Val His Lys Gln Leu Val Arg Asp Asn Ala
 1 5 10 15
 Asp Leu Arg Cys Glu Leu Pro Lys Leu Glu Lys Arg Leu Arg Ala Thr
 20 25 30
 Ala Lys Arg Val Lys Ala Leu Glu Ser Ala Leu Lys Glu Ala Lys Glu
 35 40 45
 Asn Ala Met Arg Asp Arg
 50

<210> 81
 <211> 54
 <212> PRT
 <213> Mus musculus

<400> 81

Leu Glu Gln Leu Thr Lys Val His Lys Gln Leu Val Gln Asp Asn Ala
 1 5 10 15
 Asp Leu Arg Cys Glu Leu Pro Lys Leu Glu Lys Arg Leu Arg Ala Thr
 20 25 30
 Ala Glu Arg Val Lys Ala Leu Glu Ser Ala Leu Lys Glu Ala Lys Glu
 35 40 45
 Asn Ala Met Arg Asp Arg
 50

<210> 82

<211> 61

<212> PRT

<213> Mus musculus

<400> 82

Ser Phe Leu Asp Asn Asn Leu Glu Gln Leu Thr Lys Val His Lys Gln
 1 5 10 15
 Leu Val Arg Asp Asn Ala Asp Leu Arg Cys Glu Leu Pro Arg Leu Glu
 20 25 30
 Lys Met Leu Arg Ala Thr Ala Glu Arg Val Lys Ala Leu Glu Ser Ala
 35 40 45
 Leu Lys Glu Ala Lys Glu Asn Ala Met Ser Asp Ala Lys
 50 55 60

<210> 83

<211> 54

<212> PRT

<213> Mus musculus

<400> 83

Leu Glu Gln Leu Thr Lys Val His Lys Gln Leu Val Arg Asp Asn Ala
 1 5 10 15
 Asp Leu Arg Cys Glu Leu Pro Lys Leu Glu Lys Arg Leu Arg Ala Thr
 20 25 30
 Ala Lys Arg Val Lys Ala Leu Glu Ser Ala Leu Lys Glu Ala Lys Glu
 35 40 45
 Asn Ala Met Arg Asp Arg
 50

<210> 84

<211> 49

<212> PRT

<213> Mus musculus

<400> 84

Ala Lys Thr Ile Lys Asn Thr Val Ser Val Asn Leu Glu Leu Thr Ala
 1 5 10 15

Glu Glu Trp Lys Lys Glu Tyr Glu Lys Glu Lys Glu Lys Asn Lys Ala
 20 25 30
 Leu Lys Ser Val Leu Gln His Leu Glu Met Glu Leu Asn Arg Trp Arg
 35 40 45
 Glu

<210> 85
 <211> 51
 <212> PRT
 <213> Mus musculus

<400> 85
 Gln Arg Ala Lys Thr Ile Asn Asn Thr Val Ser Val Asn Leu Glu Leu
 1 5 10 15
 Thr Ala Glu Glu Trp Lys Lys Arg Tyr Glu Lys Glu Lys Glu Lys Asn
 20 25 30
 Lys Ala Leu Lys Ser Val Leu Gln His Leu Glu Met Glu Leu Asn Arg
 35 40 45
 Trp Arg Arg
 50

<210> 86
 <211> 48
 <212> PRT
 <213> Mus musculus

<400> 86
 Gln Arg Ala Lys Ala Ile Lys Asn Thr Val Ser Val Asn Leu Glu Leu
 1 5 10 15
 Thr Ala Glu Glu Trp Lys Lys Lys Tyr Glu Lys Glu Lys Glu Lys Asn
 20 25 30
 Lys Ala Leu Lys Asn Val Leu Gln His Leu Glu Met Glu Leu Asn Arg
 35 40 45

<210> 87
 <211> 70
 <212> PRT
 <213> Mus musculus

<400> 87
 Cys Cys Ser Pro Ser Val Phe Asn Glu Ala Glu Thr Lys Ser Thr Leu
 1 5 10 15
 Met Phe Gly Gln Arg Ala Lys Thr Ile Lys Asn Thr Val Ser Val Asn
 20 25 30
 Leu Glu Leu Thr Ala Glu Glu Trp Lys Lys Lys Tyr Glu Lys Glu Lys
 35 40 45
 Glu Lys Asn Lys Ala Leu Lys Ser Val Leu Gln His Leu Glu Met Glu
 50 55 60
 Leu Asn Arg Trp Arg Asn

65

70

<210> 88
 <211> 1027
 <212> PRT
 <213> Mus musculus

<400> 88
 Met Ala Glu Thr Asn Asn Glu Cys Ser Ile Lys Val Leu Cys Arg Phe
 1 5 10 15
 Arg Pro Leu Asn Gln Ala Glu Ile Leu Arg Gly Asp Lys Phe Ile Pro
 20 25 30
 Ile Phe Gln Gly Asp Asp Ser Val Ile Ile Gly Gly Lys Pro Tyr Val
 35 40 45
 Phe Asp Arg Val Phe Pro Pro Asn Thr Thr Gln Glu Gln Val Tyr His
 50 55 60
 Ala Cys Ala Met Gln Ile Val Lys Asp Val Leu Ala Gly Tyr Asn Gly
 65 70 75 80
 Thr Ile Phe Ala Tyr Gly Gln Thr Ser Ser Gly Lys Thr His Thr Met
 85 90 95
 Glu Gly Lys Leu His Asp Pro Gln Leu Met Gly Ile Ile Pro Arg Ile
 100 105 110
 Ala Arg Asp Ile Phe Asn His Ile Tyr Ser Met Asp Glu Asn Leu Glu
 115 120 125
 Phe His Ile Lys Val Ser Tyr Phe Glu Ile Tyr Leu Asp Lys Ile Arg
 130 135 140
 Asp Leu Leu Asp Val Thr Lys Thr Asn Leu Ser Val His Glu Asp Lys
 145 150 155 160
 Asn Arg Val Pro Phe Val Lys Gly Cys Thr Glu Arg Phe Val Ser Ser
 165 170 175
 Pro Glu Glu Ile Leu Asp Val Ile Asp Glu Gly Lys Ser Asn Arg His
 180 185 190
 Val Ala Val Thr Asn Met Asn Glu His Ser Ser Arg Ser His Ser Ile
 195 200 205
 Phe Leu Ile Asn Ile Lys Gln Glu Asn Val Glu Thr Glu Gln Lys Leu
 210 215 220
 Ser Gly Lys Leu Tyr Leu Val Asp Leu Ala Gly Ser Glu Lys Val Ser
 225 230 235 240
 Lys Thr Gly Ala Glu Gly Ala Val Leu Asp Glu Ala Lys Asn Ile Asn
 245 250 255
 Lys Ser Leu Ser Ala Leu Gly Asn Val Ile Ser Ala Leu Ala Glu Gly
 260 265 270
 Thr Lys Ser Tyr Val Pro Tyr Arg Asp Thr Lys Met Thr Arg Ile Leu
 275 280 285
 Gln Asp Ser Leu Gly Gly Asn Cys Arg Thr Thr Met Phe Ile Cys Cys
 290 295 300
 Ser Pro Ser Ser Tyr Asn Asp Ala Glu Thr Lys Ser Thr Leu Met Phe
 305 310 315 320
 Gly Gln Arg Ala Lys Thr Ile Lys Asn Thr Ala Ser Val Asn Leu Glu
 325 330 335

Leu Thr Ala Glu Gln Trp Lys Lys Lys Tyr Glu Lys Glu Lys Glu Lys
 340 345 350
 Thr Lys Ala Gln Lys Glu Thr Ile Ala Asn Val Glu Ala Glu Leu Ser
 355 360 365
 Arg Trp Arg Asn Gly Glu Asn Val Pro Glu Thr Glu Arg Leu Ala Gly
 370 375 380
 Glu Asp Ser Ala Leu Gly Ala Glu Leu Cys Glu Glu Thr Pro Val Asn
 385 390 395 400
 Asp Asn Ser Ser Ile Val Val Arg Ile Ala Pro Glu Glu Arg Gln Lys
 405 410 415
 Tyr Glu Glu Glu Ile Arg Arg Leu Tyr Lys Gln Leu Asp Asp Lys Asp
 420 425 430
 Asp Glu Ile Asn Gln Gln Ser Gln Leu Ile Glu Lys Leu Lys Gln Gln
 435 440 445
 Met Leu Asp Gln Glu Glu Leu Leu Val Ser Thr Arg Gly Asp Asn Glu
 450 455 460
 Lys Val Gln Arg Glu Leu Ser His Leu Gln Ser Glu Asn Asp Ala Ala
 465 470 475 480
 Lys Asp Glu Val Lys Glu Val Leu Gln Ala Leu Glu Glu Leu Ala Val
 485 490 495
 Asn Tyr Asp Gln Lys Ser Gln Glu Val Glu Glu Lys Ser Gln Gln Asn
 500 505 510
 Gln Leu Leu Val Asp Glu Leu Ser Gln Lys Val Ala Thr Met Leu Ser
 515 520 525
 Leu Glu Ser Glu Leu Gln Arg Leu Gln Glu Val Ser Gly His Gln Arg
 530 535 540
 Lys Arg Ile Ala Glu Val Leu Asn Gly Leu Met Arg Asp Leu Ser Glu
 545 550 555 560
 Phe Ser Val Ile Val Gly Asn Gly Glu Ile Lys Leu Pro Val Glu Ile
 565 570 575
 Ser Gly Ala Ile Glu Glu Glu Phe Thr Val Ala Arg Leu Tyr Ile Ser
 580 585 590
 Lys Ile Lys Ser Glu Val Lys Ser Val Val Lys Arg Cys Arg Gln Leu
 595 600 605
 Glu Asn Leu Gln Val Glu Cys His Arg Lys Met Glu Val Thr Gly Arg
 610 615 620
 Glu Leu Ser Ser Cys Gln Leu Leu Ile Ser Gln His Glu Ala Lys Ile
 625 630 635 640
 Arg Ser Leu Thr Glu Tyr Met Gln Thr Val Glu Leu Lys Lys Arg His
 645 650 655
 Leu Glu Glu Ser Tyr Asp Ser Leu Ser Asp Glu Leu Ala Arg Leu Gln
 660 665 670
 Ala His Glu Thr Val His Glu Val Ala Leu Lys Asp Lys Glu Pro Asp
 675 680 685
 Thr Gln Asp Ala Glu Glu Val Lys Lys Ala Leu Glu Leu Gln Met Glu
 690 695 700
 Asn His Arg Glu Ala His His Arg Gln Leu Ala Arg Leu Arg Asp Glu
 705 710 715 720
 Ile Asn Glu Lys Gln Lys Thr Ile Asp Glu Leu Lys Asp Leu Asn Gln
 725 730 735

Lys Leu Gln Leu Glu Leu Glu Lys Leu Gln Ala Asp Tyr Glu Arg Leu
 740 745 750
 Lys Asn Glu Glu Asn Glu Lys Ser Ala Lys Leu Gln Glu Leu Thr Phe
 755 760 765
 Leu Tyr Glu Arg His Glu Gln Ser Lys Gln Asp Leu Lys Gly Leu Glu
 770 775 780
 Glu Thr Val Ala Arg Glu Leu Gln Thr Leu His Asn Leu Arg Lys Leu
 785 790 795 800
 Phe Val Gln Asp Val Thr Thr Arg Val Lys Lys Ser Ala Glu Met Glu
 805 810 815
 Pro Glu Asp Ser Gly Gly Ile His Ser Gln Lys Gln Lys Ile Ser Phe
 820 825 830
 Leu Glu Asn Asn Leu Glu Gln Leu Thr Lys Val His Lys Gln Leu Val
 835 840 845
 Arg Asp Asn Ala Asp Leu Arg Cys Glu Leu Pro Lys Leu Glu Lys Arg
 850 855 860
 Leu Arg Ala Thr Ala Glu Arg Val Lys Ala Leu Glu Gly Ala Leu Lys
 865 870 875 880
 Glu Ala Lys Glu Gly Ala Met Lys Asp Lys Arg Arg Tyr Gln Gln Glu
 885 890 895

 Val Asp Arg Ile Lys Glu Ala Val Arg Tyr Lys Ser Ser Gly Lys Arg
 900 905 910
 Gly His Ser Ala Gln Ile Ala Lys Pro Val Arg Pro Gly His Tyr Pro
 915 920 925
 Ala Ser Ser Pro Thr Asn Pro Tyr Gly Thr Arg Ser Pro Glu Cys Ile
 930 935 940
 Ser Tyr Thr Asn Asn Leu Phe Gln Asn Tyr Gln Asn Leu His Leu Gln
 945 950 955 960
 Ala Ala Pro Ser Ser Thr Ser Asp Met Tyr Phe Ala Ser Ser Gly Arg
 965 970 975
 Thr Ser Val Ala Pro Leu Ala Ser Tyr Gln Lys Ala Asn Met Asp Asn
 980 985 990
 Gly Asn Ala Thr Asp Ile Asn Asp Asn Arg Ser Asp Leu Pro Cys Gly
 995 1000 1005
 Tyr Glu Ala Glu Asp Gln Ala Lys Leu Phe Pro Leu His Gln Glu
 1010 1015 1020
 Thr Ala Ala Ser
 1025

<210> 89
 <211> 52
 <212> PRT
 <213> Mus musculus

<400> 89
 Ile Ser Phe Leu Lys Asn Asn Leu Glu Arg Leu Thr Lys Val His Lys
 1 5 10 15
 Gln Leu Val Arg Asp Asn Ala Asp Leu Arg Cys Glu Leu Pro Lys Leu
 20 25 30

Glu Lys Arg Leu Arg Ala Thr Ala Glu Arg Val Lys Ala Leu Glu Gly
 35 40 45
 Ala Leu Lys Gly
 50

<210> 90
 <211> 59
 <212> PRT
 <213> Mus musculus

<400> 90
 Gln Lys Gln Lys Ile Ser Phe Leu Glu Asp Asn Leu Glu Gln Leu Thr
 1 5 10 15
 Lys Val His Lys Gln Leu Val Arg Asp Asn Ala Asp Leu Arg Cys Glu
 20 25 30
 Leu Pro Lys Leu Glu Lys Arg Leu Arg Ala Thr Ala Glu Arg Val Lys
 35 40 45
 Ala Leu Glu Gly Ala Leu Lys Glu Gly Lys Glu
 50 55

<210> 91
 <211> 62
 <212> PRT
 <213> Mus musculus

<400> 91
 His Ser Gln Lys Gln Lys Ile Ser Phe Leu Glu Asn Asn Leu Glu Gln
 1 5 10 15
 Leu Thr Lys Val His Lys Gln Leu Val Arg Asp Asn Ala Asp Leu Arg
 20 25 30
 Cys Glu Leu Pro Lys Leu Glu Lys Gln Leu Arg Ala Thr Ala Glu Arg
 35 40 45
 Val Lys Ala Leu Glu Gly Thr Leu Lys Glu Ala Lys Glu Gly
 50 55 60

<210> 92
 <211> 62
 <212> PRT
 <213> Mus musculus

<400> 92
 Arg Ile Pro Ser Phe Leu Glu Asn Asn Leu Glu Gln Leu Thr Lys Val
 1 5 10 15
 His Lys Gln Leu Val Arg Asp Asn Ala Asp Leu Arg Cys Glu Leu Pro
 20 25 30
 Lys Leu Glu Lys Arg Leu Arg Ala Thr Ala Glu Arg Val Lys Ala Leu
 35 40 45
 Glu Gly Ala Leu Lys Glu Ala Lys Glu Gly Ala Met Lys Asp
 50 55 60

<210> 93
 <211> 59
 <212> PRT
 <213> Mus musculus

<400> 93
 Ser Phe Leu Glu Asn Asn Leu Glu Gln Leu Thr Lys Val His Lys Gln
 1 5 10 15
 Leu Val Arg Asp Asn Ala Asp Leu Arg Cys Glu Leu Pro Lys Leu Glu
 20 25 30
 Lys Arg Leu Arg Ala Thr Ala Glu Arg Val Lys Ala Leu Glu Gly Ala
 35 40 45
 Leu Lys Glu Ala Lys Glu Gly Ala Met Lys Asp
 50 55

<210> 94
 <211> 12
 <212> PRT
 <213> Mus musculus

<400> 94
 Gln Lys Tyr Glu Glu Glu Ile Arg Arg Leu Tyr Lys
 1 5 10

<210> 95
 <211> 281
 <212> PRT
 <213> Mus musculus

<400> 95
 Met Ala Thr Asn Phe Leu Ala His Glu Lys Ile Trp Phe Asp Lys Phe
 1 5 10 15
 Lys Tyr Asp Asp Ala Glu Arg Arg Phe Tyr Glu Gln Met Asn Gly Pro
 20 25 30
 Val Thr Ser Gly Ser Arg Gln Glu Asn Gly Ala Ser Val Ile Leu Arg
 35 40 45
 Asp Ile Ala Arg Ala Arg Glu Asn Ile Gln Lys Ser Leu Ala Gly Ser
 50 55 60
 Ser Gly Pro Gly Ala Ser Ser Gly Pro Gly Gly Asp His Ser Glu Leu
 65 70 75 80
 Ile Val Arg Ile Thr Ser Leu Glu Val Glu Asn Gln Asn Leu Arg Gly
 85 90 95
 Val Val Gln Asp Leu Gln Gln Ala Ile Ser Lys Leu Glu Ala Arg Leu
 100 105 110
 Ser Ser Leu Glu Lys Ser Ser Pro Thr Pro Arg Ala Thr Ala Pro Gln
 115 120 125
 Thr Gln His Val Ser Pro Met Arg Gln Val Glu Pro Pro Thr Lys Lys
 130 135 140
 Gly Ala Thr Pro Ala Glu Asp Asp Glu Asp Lys Asp Ile Asp Leu Phe
 145 150 155 160

Gly	Ser	Asp	Glu	Glu	Glu	Glu	Asp	Lys	Glu	Ala	Ala	Arg	Leu	Arg	Glu
				165					170						175
Glu	Arg	Leu	Arg	Gln	Tyr	Ala	Glu	Lys	Lys	Ala	Lys	Lys	Pro	Thr	Leu
				180				185					190		
Val	Ala	Lys	Ser	Ser	Ile	Leu	Leu	Asp	Val	Lys	Pro	Trp	Asp	Asp	Glu
		195					200					205			
Thr	Asp	Met	Ala	Gln	Leu	Glu	Thr	Cys	Val	Arg	Ser	Ile	Gln	Leu	Asp
	210					215					220				
Gly	Leu	Val	Trp	Gly	Ala	Ser	Lys	Leu	Val	Pro	Val	Gly	Tyr	Gly	Ile
225					230					235					240
Arg	Lys	Leu	Gln	Ile	Gln	Cys	Val	Val	Glu	Asp	Asp	Lys	Val	Gly	Thr
				245					250					255	
Asp	Leu	Leu	Glu	Glu	Glu	Ile	Thr	Lys	Phe	Glu	Glu	His	Val	Gln	Ser
			260					265					270		
Val	Asp	Ile	Ala	Ala	Phe	Asp	Lys	Ile							
		275					280								

<210>	96
<211>	73
<212>	PRT
<213>	Mus musculus

<400> 96
 Glu Leu Ile Val Arg Ile Thr Ser Leu Glu Val Glu Asn Gln Asn Leu
 1 5 10 15
 Arg Gly Val Val Gln Asp Leu Gln Gln Ala Ile Ser Lys Leu Glu Ala
 20 25 30
 Arg Leu Ser Ser Leu Glu Lys Ser Ser Pro Thr Pro Arg Ala Thr Ala
 35 40 45
 Pro Gln Thr Gln His Val Ser Pro Met Arg Gln Val Glu Pro Pro Thr
 50 55 60
 Lys Lys Gly Ala Thr Pro Ala Glu Val
 65 70

<210>	97
<211>	66
<212>	PRT
<213>	Mus musculus

<400> 97
 Ile Thr Ser Leu Glu Val Glu Asn Gln Asn Leu Arg Gly Val Val Gln
 1 5 10 15
 Asp Leu Gln Gln Ala Ile Ser Lys Leu Glu Ala Arg Leu Ser Ser Leu
 20 25 30
 Glu Lys Ser Ser Pro Thr Pro Arg Ala Thr Thr Pro Gln Thr Gln His
 35 40 45
 Val Ser Pro Met Arg Gln Val Glu Pro Pro Thr Lys Lys Gly Ala Thr
 50 55 60
 Pro Ala
 65

<210> 98
 <211> 89
 <212> PRT
 <213> Mus musculus

<220>
 <221> UNSURE
 <222> (57)

<400> 98
 Asp His Ser Glu Leu Ile Val Arg Ile Thr Ser Leu Glu Val Glu Asn
 1 5 10 15
 Gln Asn Leu Arg Gly Val Val Gln Asp Leu Gln Gln Ala Ile Ser Lys
 20 25 30
 Leu Glu Ala Arg Leu Ser Ser Leu Glu Lys Ser Ser Pro Thr Pro Arg
 35 40 45
 Ala Thr Ala Pro Gln Thr Gln His Xaa Phe Pro Leu Arg Gln Val Glu
 50 55 60
 Pro Pro Thr Lys Lys Gly Ala Thr Pro Ala Glu Asp Asp Glu Asp Lys
 65 70 75 80
 Asp Ile Asp Leu Phe Gly Arg Asn Glu
 85

<210> 99
 <211> 118
 <212> PRT
 <213> Mus musculus

<400> 99
 Glu Gln Met Asn Gly Pro Val Thr Ser Ser Ser Arg Gln Glu Asn Gly
 1 5 10 15
 Ala Ser Val Ile Leu Arg Asp Ile Ala Arg Pro Arg Glu Asn Ile Gln
 20 25 30
 Lys Ser Leu Ala Gly Ser Ser Gly Pro Gly Ala Ser Ser Gly Pro Gly
 35 40 45
 Gly Asp His Ser Glu Leu Ile Val Arg Ile Thr Ser Leu Glu Val Glu
 50 55 60
 Asn Gln Asn Leu Arg Gly Val Val Gln Asp Leu Gln Gln Ala Ile Ser
 65 70 75 80
 Lys Leu Glu Ala Arg Leu Ser Ser Leu Glu Lys Ser Ser Pro Thr Pro
 85 90 95
 Arg Ala Thr Ala Pro Gln Thr Gln His Val Ser Pro Leu Arg Gln Val
 100 105 110
 Glu Pro Pro Thr Lys Arg
 115

<210> 100
 <211> 849
 <212> PRT

<213> Mus musculus

<400> 100

Met Ser Tyr Thr Leu Asp Ser Leu Gly Asn Pro Ser Ala Tyr Arg Arg
 1 5 10 15
 Val Pro Thr Glu Thr Arg Ser Ser Phe Ser Arg Val Ser Gly Ser Pro
 20 25 30
 Ser Ser Gly Phe Arg Ser Gln Ser Trp Ser Arg Gly Ser Pro Ser Thr
 35 40 45
 Val Ser Ser Ser Tyr Thr Arg Ser Ala Val Ala Pro Arg Leu Ala Tyr
 50 55 60
 Ser Ser Ala Met Leu Ser Ser Ala Glu Ser Ser Leu Asp Phe Ser Gln
 65 70 75 80
 Ser Ser Ser Leu Leu Asn Gly Gly Ser Gly Gly Asp Tyr Lys Leu Ser
 85 90 95
 Arg Ser Asn Glu Lys Glu Gln Leu Gln Gly Leu Asn Asp Arg Phe Ala
 100 105 110
 Gly Tyr Ile Glu Lys Val His Tyr Leu Glu Gln Gln Asn Lys Glu Ile
 115 120 125
 Glu Ala Glu Ile Gln Ala Leu Arg Gln Lys Gln Ala Ser His Ala Gln
 130 135 140
 Leu Gly Asp Ala Tyr Asp Gln Glu Ile Arg Glu Leu Arg Ala Thr Leu
 145 150 155 160

 Glu Met Val Asn His Glu Lys Ala Gln Val Gln Leu Asp Ser Asp His
 165 170 175
 Leu Glu Glu Asp Ile His Arg Leu Lys Glu Arg Phe Glu Glu Glu Ala
 180 185 190
 Arg Leu Arg Asp Asp Thr Glu Ala Ala Ile Arg Ala Leu Arg Lys Asp
 195 200 205
 Ile Glu Glu Ser Ser Met Val Lys Val Glu Leu Asp Lys Lys Val Gln
 210 215 220
 Ser Leu Gln Asp Glu Val Ala Phe Leu Arg Arg Asn His Glu Glu Glu
 225 230 235 240
 Val Ala Asp Leu Leu Ala Gln Ile Gln Ala Ser His Ile Thr Val Glu
 245 250 255
 Arg Lys Asp Tyr Leu Lys Thr Asp Ile Ser Thr Ala Leu Lys Glu Ile
 260 265 270
 Arg Ser Gln Leu Glu Cys His Ser Asp Gln Asn Met His Gln Ala Glu
 275 280 285
 Glu Trp Phe Lys Cys Arg Tyr Ala Lys Leu Thr Glu Ala Ala Glu Gln
 290 295 300
 Asn Lys Glu Ala Ile Arg Ser Ala Lys Glu Glu Ile Ala Glu Tyr Arg
 305 310 315 320
 Arg Gln Leu Gln Ser Lys Ser Ile Glu Leu Glu Ser Val Arg Gly Thr
 325 330 335
 Lys Glu Ser Leu Glu Arg Gln Leu Ser Asp Ile Glu Glu Arg His Asn
 340 345 350
 His Asp Leu Ser Ser Tyr Gln Asp Thr Ile Gln Gln Leu Glu Asn Glu
 355 360 365

Leu Arg Gly Thr Lys Trp Glu Met Ala Arg His Leu Arg Glu Tyr Gln
 370 375 380
 Asp Leu Leu Asn Val Lys Met Ala Leu Asp Ile Glu Ile Ala Ala Tyr
 385 390 395 400
 Arg Lys Leu Leu Glu Gly Glu Glu Thr Arg Phe Ser Thr Phe Ser Gly
 405 410 415
 Ser Ile Thr Gly Pro Leu Tyr Thr His Arg Gln Pro Ser Val Thr Ile
 420 425 430
 Ser Ser Lys Ile Gln Lys Thr Lys Val Glu Ala Pro Lys Leu Lys Val
 435 440 445
 Gln His Lys Phe Val Glu Glu Ile Ile Glu Glu Thr Lys Val Glu Asp
 450 455 460
 Glu Lys Ser Glu Met Glu Glu Thr Leu Thr Ala Ile Ala Glu Glu Leu
 465 470 475 480
 Ala Ala Ser Ala Lys Glu Glu Lys Glu Glu Ala Glu Glu Lys Glu Glu
 485 490 495
 Glu Pro Glu Ala Glu Lys Ser Pro Val Lys Ser Pro Glu Ala Lys Glu
 500 505 510
 Glu Glu Glu Glu Gly Glu Lys Glu Glu Glu Glu Glu Gly Gln Glu Glu
 515 520 525
 Glu Glu Glu Glu Asp Glu Gly Val Lys Ser Asp Gln Ala Glu Glu Gly
 530 535 540
 Gly Ser Glu Lys Glu Gly Ser Ser Glu Lys Asp Glu Gly Glu Gln Glu
 545 550 555 560
 Glu Glu Glu Gly Glu Thr Glu Ala Glu Gly Glu Gly Glu Glu Ala Glu
 565 570 575
 Ala Lys Glu Glu Lys Lys Ile Glu Gly Lys Val Glu Glu Val Ala Val
 580 585 590
 Lys Glu Glu Ile Lys Val Glu Lys Pro Glu Lys Ala Lys Ser Pro Met
 595 600 605
 Pro Lys Ser Pro Val Glu Glu Val Lys Pro Lys Pro Glu Ala Lys Ala
 610 615 620
 Gly Lys Gly Glu Gln Lys Glu Glu Glu Lys Val Glu Glu Glu Lys Lys
 625 630 635 640
 Glu Val Thr Lys Glu Ser Pro Lys Glu Glu Lys Val Glu Lys Lys Glu
 645 650 655
 Glu Lys Pro Lys Asp Val Ala Asp Lys Lys Lys Ala Glu Ser Pro Val
 660 665 670
 Lys Glu Lys Ala Val Glu Glu Val Ile Thr Ile Ser Lys Ser Val Lys
 675 680 685
 Val Ser Leu Glu Lys Asp Thr Lys Glu Glu Lys Pro Gln Pro Gln Glu
 690 695 700
 Lys Val Lys Glu Lys Ala Glu Glu Glu Gly Gly Ser Glu Glu Glu Gly
 705 710 715 720
 Ser Asp Arg Ser Pro Gln Glu Ser Lys Lys Glu Asp Ile Ala Ile Asn
 725 730 735
 Gly Glu Val Glu Gly Lys Glu Glu Glu Glu Gln Glu Thr Gln Glu Lys
 740 745 750
 Gly Ser Gly Arg Glu Glu Glu Lys Gly Val Val Thr Asn Gly Leu Asp
 755 760 765

Val Ser Pro Ala Glu Glu Lys Lys Gly Glu Asp Ser Ser Asp Asp Lys
 770 775 780
 Val Val Val Thr Lys Lys Val Glu Lys Ile Thr Ser Glu Gly Gly Asp
 785 790 795 800
 Gly Ala Thr Lys Tyr Ile Thr Lys Ser Val Thr Val Thr Gln Lys Val
 805 810 815
 Glu Glu His Glu Glu Thr Phe Glu Glu Lys Leu Val Ser Thr Lys Lys
 820 825 830
 Val Glu Lys Val Thr Ser His Ala Ile Val Lys Glu Val Thr Gln Gly
 835 840 845
 Asp

<210> 101
 <211> 50
 <212> PRT
 <213> Mus musculus

<400> 101
 Ser Tyr Gln Asp Thr Ile Gln Gln Leu Glu Asn Glu Leu Arg Gly Thr
 1 5 10 15
 Lys Trp Glu Met Ala Arg His Leu Arg Glu Tyr Gln Asp Leu Leu Asn
 20 25 30
 Val Lys Met Ala Leu Asp Ile Glu Ile Ala Ala Tyr Arg Arg Leu Leu
 35 40 45
 Glu Gly
 50

<210> 102
 <211> 55
 <212> PRT
 <213> Mus musculus

<400> 102
 His Asp Leu Ser Ser Tyr Gln Asp Thr Ile Gln Gln Leu Glu Asn Glu
 1 5 10 15
 Leu Arg Gly Thr Lys Trp Glu Met Ala Arg His Leu Arg Glu Tyr Gln
 20 25 30
 Asp Leu Leu Asn Val Lys Met Ala Leu Asp Ile Glu Ile Ala Ala Tyr
 35 40 45
 Arg Lys Leu Leu Glu Gly Glu
 50 55

<210> 103
 <211> 53
 <212> PRT
 <213> Mus musculus

<400> 103
 Leu Ser Ser Tyr Gln Asp Thr Ile Gln Gln Leu Glu Asn Glu Leu Arg

1 5 10 15
 Gly Thr Lys Trp Glu Met Ala Arg His Leu Arg Glu Tyr Gln Asp Leu
 20 25 30
 Leu Asn Val Lys Met Ala Leu Asp Ile Glu Ile Ala Ala Tyr Arg Lys
 35 40 45
 Leu Leu Glu Gly Gly
 50

<210> 104
 <211> 38
 <212> PRT
 <213> Mus musculus

<400> 104
 Leu Arg Gly Thr Lys Trp Glu Met Ala Arg His Leu Arg Glu Tyr Gln
 1 5 10 15
 Asp Leu Leu Asn Val Lys Met Ala Leu Asp Ile Glu Ile Ala Ala Tyr
 20 25 30
 Arg Lys Leu Leu Glu Gly
 35

<210> 105
 <211> 996
 <212> PRT
 <213> Mus musculus

<400> 105
 Met Lys Arg Ile Phe Ser Cys Ser Ser Ser Gln Val Ala Val Glu Lys
 1 5 10 15
 Trp Asn Arg Arg Asp Gln Lys Leu Leu Glu Ala Val Gln Arg Gly Asp
 20 25 30
 Val Gly Arg Val Ala Ala Leu Ala Ser Arg Lys Ser Ala Arg Pro Thr
 35 40 45
 Lys Leu Asp Ser Asn Gly Gln Ser Pro Phe His Leu Ala Ala Ser Lys
 50 55 60
 Gly Leu Thr Glu Cys Leu Thr Ile Leu Leu Ala Asn Gly Ala Asp Ile
 65 70 75 80
 Asn Ser Lys Asn Glu Asp Gly Ser Thr Ala Leu His Leu Ala Thr Ile
 85 90 95
 Ser Cys Gln Pro Gln Cys Val Lys Val Leu Leu Gln His Gly Ala Asn
 100 105 110
 Glu Asp Ala Val Asp Ala Glu Asn Arg Ser Pro Leu His Trp Ala Ala
 115 120 125
 Ser Ser Gly Cys Ala Ser Ser Val Leu Leu Leu Cys Asp His Glu Ala
 130 135 140
 Phe Leu Asp Val Leu Asp Asn Asp Gly Arg Thr Pro Leu Met Ile Ala
 145 150 155 160
 Ser Leu Gly Gly His Ala Ala Ile Cys Ser Gln Leu Leu Gln Arg Gly
 165 170 175
 Ala Arg Val Asn Val Thr Asp Lys Asp Asp Lys Ser Ala Leu Ile Leu

180 185 190
 Ala Cys Glu Lys Gly Ser Ala Glu Val Ala Glu Leu Leu Leu Ser His
 195 200 205
 Gly Ala Asp Ala Gly Ala Val Asp Ser Leu Gly His Asn Ala Leu His
 210 215 220
 Tyr Ala Leu Arg Thr Gln Asp Lys Glu Leu Trp Arg Leu Leu Gln Gln
 225 230 235 240
 Ala Leu Asn Arg Arg Arg Arg Gly Gly His Gly Leu Val Gln His Pro
 245 250 255
 Asp His Pro Ser Gln Ala Ser Ser Cys Glu Pro Arg Val Gly Ser Pro
 260 265 270
 Pro Lys Asn Ser Arg Lys Val Glu Pro Glu Glu Glu Gln Glu Glu Glu
 275 280 285
 Gly Glu Glu Arg Cys Ser Glu Glu Trp Arg Trp Lys Phe Glu Glu Glu
 290 295 300
 Gln Arg Lys Val His Gln Leu Glu Gln Glu Leu Val Arg Lys Thr Asp
 305 310 315 320
 Glu Cys Lys Ala His Ala Ala Ala Phe Ser Ser Leu Glu Glu Gln Ile
 325 330 335
 Arg Glu Gln Ala Gln Glu Leu Gly His Leu Leu Val Gln Glu Pro Gly
 340 345 350
 Ala Pro Gly Asn Gln Gly Pro Gly Leu Arg Pro Glu Gly Asp Gly Met
 355 360 365
 Glu Glu Gly Cys Pro Leu Asn Leu Leu Ala Glu Arg Ile Gln Glu Leu
 370 375 380
 Lys Lys Gln Gln Lys Ala Leu Ala Thr Ile Asn Pro Thr Leu Val Pro
 385 390 395 400
 Lys Arg Ala Glu Glu Leu Ala Pro Ala Glu Ile His His Glu Val His
 405 410 415
 Arg Lys Ser Gln Pro Glu Gln Gly Leu Pro Gln Gly Pro Ser Ser Glu
 420 425 430
 Thr Thr Gly Lys Ala Thr Gly Gln Gln Pro Asn Thr Asn Gly Gly Gln
 435 440 445
 Asn Leu Gly Leu Gln Asn Thr Glu Gln Val Cys Ala Gly Gln Lys Glu
 450 455 460
 Arg Thr Pro Ala Pro Gly Thr Glu Thr Ala Gly Thr Val Gly Glu Pro
 465 470 475 480
 Val Gly Ile Ala Met Asn Gln Leu Leu Leu Gln Leu Arg Glu Glu Leu
 485 490 495
 Ala Ala Val Trp Arg Glu Lys Asp Ala Ala Arg Gly Ala Leu Ser Arg
 500 505 510
 Pro Val Leu Glu Gly Ala Leu Gly Thr Pro Arg Ala Glu Ala Ala Ala
 515 520 525
 Ala Ala Trp Glu Lys Met Glu Ala Arg Leu Glu Arg Val Leu Val Arg
 530 535 540
 Leu Asp Gly Ala Lys Met Gly Leu His Val Lys Pro Glu Val Pro Val
 545 550 555 560
 Gln Gly Ser Arg Asp Gly Ala Pro Lys Ala Val Pro Gly Cys Ser Lys
 565 570 575
 Glu Gln Glu Glu Lys Lys Ala Leu Gly Thr Arg Gly Glu Pro Leu Gly

580	585	590
Ala Pro Gly Lys Glu Gln Ala Leu Gly Gly Gly Leu Ala Lys Gly Gln		
595	600	605
Leu Glu Lys Glu Val Ser Ala Leu Arg Leu Ser Asn Ser Asn Leu Leu		
610	615	620
Glu Glu Leu Gly Glu Leu Gly Arg Glu Arg Gln Arg Leu Gln Gly Glu		
625	630	635
Leu Gln Ser Leu Thr Gln Arg Leu His Arg Glu Phe Val Pro Lys Pro		
645	650	655
Glu Ala Gln Val Gln Leu Gln Gln Leu Arg Arg Ser Val Gly Met Leu		
660	665	670
Thr Glu Glu Leu Ala Met Glu Lys Glu Ala Thr Asp Lys Leu Arg Arg		
675	680	685
Leu Leu Ala Ser Gln Thr Ser Gly Leu Gln Gly Leu Trp Lys Cys Leu		
690	695	700
Pro Pro Asp Leu Val Gly Lys Gly Asn Thr Gln Ser Thr Ala Ala Glu		
705	710	715
Pro Leu Glu Glu Leu Gln Ala Cys Ile Ser Thr Leu Val Asp Arg His		
725	730	735
Leu Glu Ala Gln Arg Val Leu Ala Arg Leu Glu Glu Glu Asn Gln Gln		
740	745	750
Leu Arg Gly Ser Leu Ala Pro Cys Gly Glu Pro Glu Ala Ser Leu Lys		
755	760	765
Val Thr Ala Ser Pro Gln Val Ala Ala Leu Glu Glu Asp Leu Gly Met		
770	775	780
Leu Glu Glu Glu Leu Arg Ala Val Gln Ala Thr Met Ser Gly Lys Ser		
785	790	795
Gln Glu Ile Cys Lys Leu Lys Gln Leu Leu Tyr Gln Ala Thr Glu Glu		
805	810	815
Val Ala Glu Leu Arg Ala Arg Glu Ala Ala Ser Leu Arg Gln His Glu		
820	825	830
Lys Thr Arg Gly Ser Leu Val Ala Gln Ala Gln Ala Trp Gly Gln Glu		
835	840	845
Leu Lys Val Val Leu Glu Lys Tyr Asn Thr Ala Cys Arg Glu Met Thr		
850	855	860
Arg Leu Arg Asp Thr Val Ala Glu Glu Arg Arg Ser Glu Asp Leu		
865	870	875
Ala Ala Arg Ala Ala Glu Gln Glu Arg Gln Ala Gly Glu Met Arg Gly		
885	890	895
Arg Ser Glu Gln Phe Glu Lys Thr Ala Glu Leu Leu Lys Glu Lys Thr		
900	905	910
Asn His Leu Ile Gly Ala Cys Arg Asp Lys Glu Ala Lys Ile Lys Glu		
915	920	925
Leu Leu Lys Lys Leu Glu Gln Leu Ser Glu Glu Val Leu Glu Val Arg		
930	935	940
Gly Glu Asn Ala His Leu Ala Leu Gln Leu Gln Asp Ser Gln Lys Asn		
945	950	955
His Glu Glu Ile Ile Ser Thr Tyr Arg Ser His Leu Leu Asn Ala Ala		
965	970	975
Arg Gly Tyr Met Glu Gln Asp Val Tyr Asn Ile Leu Leu Arg Ile Leu		

980

985

990

Ser Met Gln Glu
995

<210> 106
<211> 68
<212> PRT
<213> Mus musculus

<400> 106
Gly Leu Ala Lys Gly Gln Leu Glu Lys Glu Val Ser Ala Leu Arg Leu
1 5 10 15
Ser Asn Ser Asn Leu Leu Glu Glu Leu Gly Glu Leu Gly Arg Glu Arg
20 25 30
Gln Arg Leu Gln Gly Glu Leu Gln Ser Leu Thr Gln Arg Leu His Arg
35 40 45
Glu Phe Val Pro Lys Pro Glu Ala Gln Val Gln Leu Gln Gln Leu Arg
50 55 60
Arg Ser Val Arg
65

<210> 107
<211> 68
<212> PRT
<213> Mus musculus

<400> 107
Gly Leu Ala Lys Gly Gln Leu Glu Lys Glu Val Ser Ala Leu Arg Leu
1 5 10 15
Ser Asn Ser Asn Leu Leu Glu Glu Leu Gly Glu Leu Gly Arg Glu Arg
20 25 30
Gln Arg Leu Gln Gly Glu Leu Gln Ser Leu Thr Gln Arg Leu His Arg
35 40 45
Glu Phe Val Pro Lys Pro Glu Ala Gln Val Gln Leu Gln Gln Leu Arg
50 55 60
Arg Ser Met Arg
65

<210> 108
<211> 68
<212> PRT
<213> Mus musculus

<400> 108
Gly Leu Ala Lys Gly Gln Leu Glu Lys Glu Val Ser Ala Leu Gly Leu
1 5 10 15
Ser Asn Ser Asn Leu Leu Glu Glu Leu Gly Glu Leu Gly Arg Glu Arg
20 25 30
Gln Arg Leu Gln Gly Glu Leu Gln Ser Leu Thr Gln Arg Leu His Arg

35 40 45
 Glu Phe Val Pro Lys Pro Glu Ala Gln Val Leu Leu Gln Gln Leu Arg
 50 55 60
 Arg Ser Val Met
 65

<210> 109
 <211> 450
 <212> PRT
 <213> Mus musculus

<400> 109
 Met Met Asp Val Ser Arg Thr Gln Thr Ala Val Ser Ile Val Glu Glu
 1 5 10 15
 Asp Leu Lys Leu Leu Gln Leu Lys Leu Arg Ala Ser Met Ser Thr Lys
 20 25 30
 Cys Asn Leu Glu Asp Gln Ile Lys Lys Leu Glu Asp Asp Arg Ser Ser
 35 40 45
 Leu Gln Thr Ala Lys Ala Gly Leu Glu Asp Glu Cys Lys Thr Leu Arg
 50 55 60
 Gln Lys Val Glu Ile Leu Asn Glu Leu Tyr Gln Gln Lys Glu Met Ala
 65 70 75 80
 Leu Gln Lys Lys Leu Ser Gln Glu Glu Tyr Glu Arg Gln Asp Arg Glu
 85 90 95
 Gln Arg Leu Thr Ala Ala Asp Glu Lys Val Val Leu Ala Ala Glu Glu
 100 105 110
 Val Lys Thr Tyr Lys Arg Arg Ile Glu Glu Met Glu Glu Glu Leu Gln
 115 120 125
 Lys Thr Glu Arg Ser Phe Lys Asn Gln Ile Ala Ala His Glu Lys Lys
 130 135 140
 Ala His Asp Asn Trp Leu Lys Ala Arg Ala Ala Glu Arg Ala Met Ala
 145 150 155 160
 Glu Glu Lys Arg Glu Ala Ala Asn Leu Arg His Lys Leu Leu Glu Met
 165 170 175
 Thr Gln Lys Met Ala Met Arg Gln Asp Glu Pro Val Ile Val Lys Pro
 180 185 190
 Met Pro Gly Arg Pro Asn Thr Gln Asn Pro Pro Arg Arg Gly Leu Leu
 195 200 205
 Ser Gln Asn Gly Ser Phe Gly Pro Ser Pro Val Ser Gly Gly Glu Cys
 210 215 220
 Ser Pro Pro Leu Pro Ala Glu Pro Pro Gly Arg Pro Leu Ser Ala Thr
 225 230 235 240
 Leu Ser Arg Arg Asp Thr Pro Arg Ser Glu Phe Gly Ser Leu Asp Arg
 245 250 255
 His Leu Pro Arg Pro Arg Trp Pro Ser Glu Ala Ser Gly Lys His Ser
 260 265 270
 Ala Ser Asp Pro Gly Pro Ala Pro Val Val Asn Ser Ser Ser Arg Ser
 275 280 285
 Ser Ser Pro Ala Lys Ala Val Asp Glu Gly Lys Val Asn Met Ala Pro
 290 295 300

Lys Gly Pro Pro Pro Phe Pro Gly Val Pro Leu Met Gly Gly Pro Val
 305 310 315 320
 Pro Pro Pro Ile Arg Tyr Gly Pro Pro Pro Gln Leu Cys Gly Gly Pro
 325 330 335
 Phe Gly Pro Arg Pro Leu Pro Pro Pro Phe Val Pro Gly Met His Pro
 340 345 350
 Pro Leu Gly Val Arg Glu Tyr Ala Pro Gly Val Leu Pro Gly Lys Arg
 355 360 365
 Asp Leu Pro Leu Asp Pro Arg Glu Phe Leu Pro Gly His Thr Pro Phe
 370 375 380
 Arg Pro Pro Gly Ser Leu Gly Pro Arg Glu Phe Phe Ile Pro Gly Thr
 385 390 395 400
 Arg Leu Pro Pro Pro Thr His Gly Pro Gln Glu Tyr Pro Pro Pro Pro
 405 410 415
 Pro Ala Val Arg Asp Ser Leu Pro Ser Gly Pro Arg Glu Glu Ala Lys
 420 425 430
 Pro Ala Ser Pro Ser Ser Val Gln Asp Arg Ser Gln Ala Ser Lys Pro
 435 440 445
 Thr Pro
 450

<210> 110
 <211> 58
 <212> PRT
 <213> Mus musculus

<400> 110
 Leu Leu Gln Leu Lys Leu Arg Ala Ser Met Ser Thr Lys Cys Asn Leu
 1 5 10 15
 Glu Asn Gln Ile Lys Lys Leu Glu Asp Asp Arg Ser Ser Leu Gln Thr
 20 25 30
 Ala Lys Ala Gly Leu Glu Asp Glu Cys Lys Thr Leu Arg Gln Lys Val
 35 40 45
 Glu Ile Leu Asn Glu Leu Tyr Leu Gln Thr
 50 55

<210> 111
 <211> 44
 <212> PRT
 <213> Mus musculus

<400> 111
 Leu Glu Asp Gln Ile Lys Lys Leu Glu Asp Asp Arg Ser Ser Leu Gln
 1 5 10 15
 Thr Ala Lys Ala Gly Leu Glu Asp Glu Cys Lys Thr Leu Arg Gln Lys
 20 25 30
 Val Glu Ile Leu Asn Glu Leu Tyr Gln Gln Ser Arg
 35 40

<210> 112

<211> 225
 <212> PRT
 <213> Mus musculus

<400> 112
 His Leu Arg Lys Val Lys Phe Gln Ala Lys Leu Glu His Glu Tyr Ile
 1 5 10 15
 His Asn Phe Lys Val Leu Gln Ala Ala Phe Lys Lys Met Gly Val Asp
 20 25 30
 Lys Ile Ile Pro Val Glu Lys Leu Val Lys Gly Lys Phe Gln Asp Asn
 35 40 45
 Phe Glu Phe Ile Gln Trp Phe Lys Lys Phe Phe Asp Ala Asn Tyr Asp
 50 55 60
 Gly Lys Asp Tyr Asn Pro Leu Leu Ala Arg Gln Gly Gln Asp Val Ala
 65 70 75 80
 Pro Pro Pro Asn Pro Gly Asp Gln Ile Phe Asn Lys Ser Lys Lys Leu
 85 90 95
 Ile Gly Thr Ala Val Pro Gln Arg Thr Ser Pro Thr Gly Pro Lys Asn
 100 105 110
 Met Gln Thr Ser Gly Arg Leu Ser Asn Val Ala Pro Pro Cys Ile Leu
 115 120 125
 Arg Lys Asn Pro Pro Ser Ala Arg Asn Gly Gly His Glu Ala Asp Ala
 130 135 140
 Gln Ile Leu Glu Leu Asn Gln Gln Leu Leu Asp Leu Lys Leu Thr Val
 145 150 155 160
 Asp Gly Leu Glu Lys Glu Arg Asp Phe Tyr Phe Ser Lys Leu Arg Asp
 165 170 175
 Ile Glu Leu Ile Cys Gln Glu His Glu Ser Glu Asn Ser Pro Val Ile
 180 185 190
 Ser Gly Ile Ile Gly Ile Leu Tyr Ala Thr Glu Glu Gly Phe Ala Pro
 195 200 205
 Pro Glu Asp Asp Glu Ile Glu Glu His Gln Gln Glu Asp Gln Asp Glu
 210 215 220
 Tyr
 225

<210> 113
 <211> 86
 <212> PRT
 <213> Mus musculus

<400> 113
 Arg Asn Gly Gly His Glu Ala Asp Ala Gln Ile Leu Glu Leu Asn Gln
 1 5 10 15
 Gln Leu Leu Asp Leu Lys Leu Thr Val Asp Gly Leu Glu Arg Glu Arg
 20 25 30
 Asp Phe Tyr Phe Ser Lys Leu Arg Asp Ile Glu Leu Ile Cys Gln Glu
 35 40 45
 His Glu Ser Glu Asn Ser Pro Val Ile Ser Gly Ile Ile Gly Ile Leu
 50 55 60

Tyr Ala Thr Glu Glu Gly Phe Ala Pro Pro Glu Asp Asp Glu Ile Glu
 65 70 75 80
 Glu His Gln Gln Glu Glu
 85

<210> 114
 <211> 485
 <212> PRT
 <213> Mus musculus

<400> 114
 Met Asn Asn Phe Glu Cys Glu Pro Ala Phe Tyr Thr Cys Val Glu Val
 1 5 10 15
 Thr Ala Gly Asn Arg Leu Phe Tyr His Ile Val Asp Ser Asp Glu Val
 20 25 30
 Ser Thr Lys Ile Leu Met Glu Phe Asn Lys Met Asn Leu Pro Gly Glu
 35 40 45
 Val Thr Phe Leu Pro Leu Asn Lys Leu Asp Val Arg Asp Thr Ala Tyr
 50 55 60
 Pro Glu Thr Asn Asp Ala Ile Pro Met Ile Ser Lys Leu Arg Tyr Asn
 65 70 75 80
 Pro Arg Phe Asp Lys Ala Phe Lys His Val Phe Gly Lys Thr Leu Ile
 85 90 95
 Cys Arg Ser Met Glu Val Ser Thr Gln Leu Ala Arg Ala Phe Thr Met
 100 105 110
 Asp Cys Ile Thr Leu Glu Gly Asp Gln Val Ser His Arg Gly Ala Leu
 115 120 125
 Thr Gly Gly Tyr Tyr Asp Thr Arg Lys Ser Arg Leu Glu Leu Gln Lys
 130 135 140
 Asp Val Arg Lys Ala Glu Glu Leu Gly Glu Leu Glu Ala Lys Leu
 145 150 155 160
 Asn Glu Asn Leu Arg Arg Asn Ile Glu Arg Ile Asn Asn Glu Ile Asp
 165 170 175
 Gln Leu Met Asn Gln Met Gln Gln Ile Glu Thr Gln Gln Arg Lys Phe
 180 185 190
 Lys Ala Ser Arg Asp Ser Ile Leu Ser Glu Met Lys Met Leu Lys Glu
 195 200 205
 Lys Arg Gln Gln Ser Glu Lys Thr Phe Met Pro Lys Gln Arg Ser Leu
 210 215 220
 Gln Ser Leu Glu Ala Ser Leu His Ala Met Glu Ser Thr Arg Glu Ser
 225 230 235 240
 Leu Lys Ala Glu Leu Gly Thr Asp Leu Leu Ser Gln Leu Ser Leu Glu
 245 250 255
 Asp Gln Lys Arg Val Asp Ala Leu Asn Asp Glu Ile Arg Gln Leu Gln
 260 265 270
 Gln Glu Asn Arg Gln Leu Leu Asn Glu Arg Ile Lys Leu Glu Gly Ile
 275 280 285
 Ile Thr Arg Val Glu Thr Tyr Leu Asn Glu Asn Leu Arg Lys Arg Leu
 290 295 300
 Asp Gln Val Glu Gln Glu Leu Asn Glu Leu Arg Glu Thr Glu Gly Gly

305 310 315 320
 Thr Val Leu Thr Ala Thr Thr Ser Glu Leu Glu Ala Ile Asn Lys Arg
 325 330 335
 Val Lys Asp Thr Met Ala Arg Ser Glu Asp Leu Asp Asn Ser Ile Asp
 340 345 350
 Lys Thr Glu Ala Gly Ile Lys Glu Leu Gln Lys Ser Met Glu Arg Trp
 355 360 365
 Lys Asn Met Glu Lys Glu His Met Asp Ala Ile Asn His Asp Thr Lys
 370 375 380
 Glu Leu Glu Lys Met Thr Asn Arg Gln Gly Met Leu Leu Lys Lys Lys
 385 390 395 400
 Glu Glu Cys Met Lys Lys Ile Arg Glu Leu Gly Ser Leu Pro Gln Glu
 405 410 415
 Ala Phe Glu Lys Tyr Gln Thr Leu Ser Leu Lys Gln Leu Phe Arg Lys
 420 425 430
 Leu Glu Gln Cys Asn Thr Glu Leu Lys Lys Tyr Ser His Val Asn Lys
 435 440 445
 Lys Ala Leu Asp Gln Phe Val Asn Phe Ser Glu Gln Lys Glu Arg Leu
 450 455 460
 Ile Lys Arg Gln Glu Glu Leu Asp Arg Gly Tyr Lys Ser Ile Met Glu
 465 470 475 480
 Leu Met Lys Cys Thr
 485

<210> 115
 <211> 73
 <212> PRT
 <213> Mus musculus

<400> 115
 Gln Lys Arg Val Asp Ala Leu Asn Asp Glu Ile Arg Gln Leu Gln Gln
 1 5 10 15
 Glu Asn Arg Gln Leu Leu Asn Glu Arg Ile Lys Leu Glu Gly Ile Ile
 20 25 30
 Thr Arg Val Glu Thr Tyr Leu Asn Glu Asn Leu Arg Lys Arg Leu Asp
 35 40 45
 Gln Val Glu Gln Glu Leu Asn Glu Leu Arg Glu Thr Glu Gly Gly Thr
 50 55 60
 Val Leu Thr Ala Thr Thr Ser Glu Lys
 65 70

<210> 116
 <211> 1337
 <212> PRT
 <213> Mus musculus

<400> 116
 Met Met Glu Ile Gln Met Asp Glu Gly Gly Gly Val Val Val Tyr Gln
 1 5 10 15
 Asp Asp Tyr Cys Ser Gly Ser Val Met Ser Glu Arg Val Ser Gly Leu

20 25 30
 Ala Gly Ser Ile Tyr Arg Glu Phe Glu Arg Leu Ile His Cys Tyr Asp
 35 40 45
 Glu Glu Val Val Lys Glu Leu Met Pro Leu Val Val Asn Val Leu Glu
 50 55 60
 Asn Leu Asp Ser Val Leu Ser Glu Asn Gln Glu His Glu Val Glu Leu
 65 70 75 80
 Glu Leu Leu Arg Glu Asp Asn Glu Gln Leu Leu Thr Gln Tyr Glu Arg
 85 90 95
 Glu Lys Ala Leu Arg Lys Gln Ala Glu Glu Lys Phe Ile Glu Phe Glu
 100 105 110
 Asp Ala Leu Glu Gln Glu Lys Lys Glu Leu Gln Ile Gln Val Glu His
 115 120 125
 Tyr Glu Phe Gln Thr Arg Gln Leu Glu Leu Lys Ala Lys Asn Tyr Ala
 130 135 140
 Asp Gln Ile Ser Arg Leu Glu Glu Arg Glu Ser Glu Met Lys Lys Glu
 145 150 155 160
 Tyr Asn Ala Leu His Gln Arg His Thr Glu Met Ile Gln Thr Tyr Val
 165 170 175
 Glu His Ile Glu Arg Ser Lys Met Gln Gln Val Gly Gly Ser Gly Gln
 180 185 190
 Thr Glu Ser Ser Leu Pro Gly Arg Ser Arg Lys Glu Arg Pro Thr Ser
 195 200 205
 Leu Asn Val Phe Pro Leu Ala Asp Gly Met Val Arg Ala Gln Met Gly
 210 215 220
 Gly Lys Leu Val Pro Ala Gly Asp His Trp His Leu Ser Asp Leu Gly
 225 230 235 240
 Gln Leu Gln Ser Ser Ser Ser Tyr Gln Cys Pro Asn Asp Glu Met Ser
 245 250 255
 Glu Ser Gly Gln Ser Ser Ala Ala Ala Thr Pro Ser Thr Thr Gly Thr
 260 265 270
 Lys Ser Asn Thr Pro Thr Ser Ser Val Pro Ser Ala Ala Val Thr Pro
 275 280 285
 Leu Asn Glu Ser Leu Gln Pro Leu Gly Asp Tyr Val Ser Val Thr Lys
 290 295 300
 Asn Asn Lys Gln Ala Arg Glu Lys Arg Asn Ser Arg Asn Met Glu Val
 305 310 315 320
 Gln Val Thr Gln Glu Met Arg Asn Val Ser Ile Gly Met Gly Ser Ser
 325 330 335
 Asp Glu Trp Ser Asp Val Gln Asp Ile Ile Asp Ser Thr Pro Glu Leu
 340 345 350
 Asp Val Cys Pro Glu Thr Arg Leu Glu Arg Thr Gly Ser Ser Pro Thr
 355 360 365
 Gln Gly Ile Val Asn Lys Ala Leu Gly Ile Asn Thr Asp Ser Leu Tyr
 370 375 380
 His Glu Leu Ser Thr Ala Gly Ser Glu Val Ile Gly Asp Val Asp Glu
 385 390 395 400
 Gly Ala Asp Leu Leu Gly Glu Phe Ser Val Arg Asp Asp Phe Phe Gly
 405 410 415
 Met Gly Lys Glu Val Gly Asn Leu Leu Leu Glu Asn Ser Gln Leu Leu

420 425 430
 Glu Thr Lys Asn Ala Leu Asn Val Val Lys Asn Asp Leu Ile Ala Lys
 435 440 445
 Val Asp Gln Leu Ser Gly Glu Gln Glu Val Leu Lys Gly Glu Leu Glu
 450 455 460
 Ala Ala Lys Gln Ala Lys Val Lys Leu Glu Asn Arg Ile Lys Glu Leu
 465 470 475 480
 Glu Glu Glu Leu Lys Arg Val Lys Ser Glu Ala Val Thr Ala Arg Arg
 485 490 495
 Glu Pro Arg Glu Glu Val Glu Asp Val Ser Ser Tyr Leu Cys Thr Glu
 500 505 510
 Leu Asp Lys Ile Pro Met Ala Gln Arg Arg Arg Phe Thr Arg Val Glu
 515 520 525
 Met Ala Arg Val Leu Met Glu Arg Asn Gln Tyr Lys Glu Arg Leu Met
 530 535 540
 Glu Leu Gln Glu Ala Val Arg Trp Thr Glu Met Ile Arg Ala Ser Arg
 545 550 555 560
 Glu His Pro Ser Val Gln Glu Lys Lys Lys Ser Thr Ile Trp Gln Phe
 565 570 575
 Phe Ser Arg Leu Phe Ser Ser Ser Ser Ser Pro Pro Pro Ala Lys Arg
 580 585 590
 Ser Tyr Pro Ser Val Asn Ile His Tyr Lys Ser Pro Thr Ala Ala Gly
 595 600 605
 Phe Ser Gln Arg Arg Ser His Ala Leu Cys Gln Ile Ser Ala Gly Ser
 610 615 620
 Arg Pro Leu Glu Phe Phe Pro Asp Asp Asp Cys Thr Ser Ser Ala Arg
 625 630 635 640
 Arg Glu Gln Lys Arg Glu Gln Tyr Arg Gln Val Arg Glu His Val Arg
 645 650 655
 Asn Asp Asp Gly Arg Leu Gln Ala Cys Gly Trp Ser Leu Pro Ala Lys
 660 665 670
 Tyr Lys Gln Leu Ser Pro Asn Gly Gly Gln Glu Asp Thr Arg Met Lys
 675 680 685
 Asn Val Pro Val Pro Val Tyr Cys Arg Pro Leu Val Glu Lys Asp Pro
 690 695 700
 Ser Thr Lys Leu Trp Cys Ala Ala Gly Val Asn Leu Ser Gly Trp Lys
 705 710 715 720
 Pro His Glu Glu Asp Ser Ser Asn Gly Pro Lys Pro Val Pro Gly Arg
 725 730 735
 Asp Pro Leu Thr Cys Asp Arg Glu Gly Glu Gly Glu Pro Lys Ser Thr
 740 745 750
 His Pro Ser Pro Glu Lys Lys Lys Ala Lys Glu Thr Pro Glu Ala Asp
 755 760 765
 Ala Thr Ser Ser Arg Val Trp Ile Leu Thr Ser Thr Leu Thr Thr Ser
 770 775 780
 Lys Val Val Ile Ile Asp Ala Asn Gln Pro Gly Thr Ile Val Asp Gln
 785 790 795 800
 Phe Thr Val Cys Asn Ala His Val Leu Cys Ile Ser Ser Ile Pro Ala
 805 810 815
 Ala Ser Asp Ser Asp Tyr Pro Pro Gly Glu Met Phe Leu Asp Ser Asp

	820		825		830
Val Asn Pro	Glu Asp Ser Gly	Ala Asp Gly	Val Leu Ala	Gly Ile Thr	
835		840		845	
Leu Val Gly	Cys Ala Thr Arg	Cys Asn Val	Pro Arg Ser	Asn Cys Ser	
850		855		860	
Ser Arg Gly	Asp Thr Pro Val	Leu Asp Lys	Gly Gln Gly	Asp Val Ala	
865		870		875	880
Thr Thr Ala	Asn Gly Lys Val	Asn Pro Ser	Gln Ser Thr	Glu Glu Ala	
	885		890		895
Thr Glu Ala	Thr Glu Val	Pro Asp Pro	Gly Pro Ser	Glu Ser Glu	Ala
	900		905		910
Thr Thr Val	Arg Pro Gly	Pro Leu Thr	Glu His Val	Phe Thr Asp	Pro
	915		920		925
Ala Pro Thr	Pro Ser Ser Ser	Thr Gln Pro	Ala Ser Glu	Asn Gly Ser	
	930		935		940
Glu Ser Asn	Gly Thr Ile Val	Gln Pro Gln	Val Glu Pro	Ser Gly Glu	
945		950		955	960
Leu Ser Thr	Thr Thr Ser Ser	Ala Ala Pro	Thr Met Trp	Leu Gly Ala	
	965		970		975
Gln Asn Gly	Trp Leu Tyr Val	His Ser Ala	Val Ala Asn	Trp Lys Lys	
	980		985		990
Cys Leu His	Ser Ile Lys Leu	Lys Asp Ser	Val Leu Ser	Leu Val His	
	995		1000		1005
Val Lys Gly	Arg Val Leu Val	Ala Leu Ala	Asp Gly Thr	Leu Ala	
	1010		1015		1020
Ile Phe His	Arg Gly Glu Asp	Gly Gln Trp	Asp Leu Ser	Asn Tyr	
	1025		1030		1035
His Leu Met	Asp Leu Gly His	Pro His His	Ser Ile Arg	Cys Met	
	1040		1045		1050
Ala Val Val	Asn Asp Arg Val	Trp Cys Gly	Tyr Lys Asn	Lys Val	
	1055		1060		1065
His Val Ile	Gln Pro Lys Thr	Met Gln Ile	Glu Lys Ser	Phe Asp	
	1070		1075		1080
Ala His Pro	Arg Arg Glu Ser	Gln Val Arg	Gln Leu Ala	Trp Ile	
	1085		1090		1095
Gly Asp Gly	Val Trp Val Ser	Ile Arg Leu	Asp Ser Thr	Leu Arg	
	1100		1105		1110
Leu Tyr His	Ala His Thr His	Gln His Leu	Gln Asp Val	Asp Ile	
	1115		1120		1125
Glu Pro Tyr	Val Ser Lys Met	Leu Gly Thr	Gly Lys Leu	Gly Phe	
	1130		1135		1140
Ser Phe Val	Arg Ile Thr Ala	Leu Leu Ile	Ala Gly Asn	Arg Leu	
	1145		1150		1155
Trp Val Gly	Thr Gly Asn Gly	Val Val Ile	Ser Ile Pro	Leu Thr	
	1160		1165		1170
Glu Thr Val	Val Leu His Arg	Gly Gln Leu	Leu Gly Leu	Arg Ala	
	1175		1180		1185
Asn Lys Thr	Ser Pro Thr Ser	Gly Glu Gly	Thr Arg Pro	Gly Gly	
	1190		1195		1200
Ile Ile His	Val Tyr Gly Asp	Asp Ser Ser	Asp Lys Ala	Ala Ser	

1205	1210	1215
Ser Phe Ile Pro Tyr Cys	Ser Met Ala Gln Ala Gln	Leu Cys Phe
1220	1225	1230
His Gly His Arg Asp Ala	Val Lys Phe Phe Val	Ser Val Pro Gly
1235	1240	1245
Asn Val Leu Ala Thr Leu	Asn Gly Ser Val Leu	Asp Ser Pro Ser
1250	1255	1260
Glu Gly Pro Gly Pro Ala	Ala Pro Ala Ala Asp	Ala Glu Gly Gln
1265	1270	1275
Lys Leu Lys Asn Ala Leu	Val Leu Ser Gly Gly	Glu Gly Tyr Ile
1280	1285	1290
Asp Phe Arg Ile Gly Asp	Gly Glu Asp Asp Glu	Thr Glu Glu Cys
1295	1300	1305
Ala Gly Asp Val Asn Gln	Thr Lys Pro Ser Leu	Ser Lys Ala Glu
1310	1315	1320
Arg Ser His Ile Ile Val	Trp Gln Val Ser Tyr	Thr Pro Glu
1325	1330	1335

<210> 117
 <211> 71
 <212> PRT
 <213> Mus musculus

<400> 117
 Glu Thr Lys Asn Ala Leu Asn Val Val Lys Asn Asp Leu Ile Ala Lys
 1 5 10 15
 Val Asp Gln Leu Ser Gly Glu Gln Glu Val Leu Lys Gly Glu Leu Glu
 20 25 30
 Ala Ala Lys Gln Ala Lys Val Lys Leu Glu Asn Arg Ile Lys Glu Leu
 35 40 45
 Glu Lys Glu Leu Lys Arg Val Lys Ser Glu Ala Val Thr Ala Arg Arg
 50 55 60
 Glu Pro Arg Glu Glu Val Asp
 65 70

<210> 118
 <211> 993
 <212> PRT
 <213> Mus musculus

<400> 118
 Met Glu Ala Ala Val Cys Ser Glu Ile Glu Arg Glu Asp Gly Asp Ser
 1 5 10 15
 Ser Cys Gly Asp Val Cys Phe Met Asp Lys Gly Leu His Ser Ile Ser
 20 25 30
 Glu Leu Ser Leu Asp Ser Ser Ile His Ala Ile Asn Leu His Cys Asn
 35 40 45
 Asn Ile Ser Lys Ile Ser Ser Ile Asp His Ile Trp Asn Leu Arg His
 50 55 60

Leu Asp Leu Ser Ser Asn Gln Ile Ser Gln Ile Glu Gly Leu Asn Thr
 65 70 75 80
 Leu Thr Lys Leu Cys Thr Leu Asn Leu Ser Cys Asn Leu Ile Thr Arg
 85 90 95
 Val Glu Gly Leu Glu Ala Leu Val Asn Leu Thr Lys Leu Asn Leu Ser
 100 105 110
 Tyr Asn His Ile Asn Asp Leu Ser Gly Leu Met Pro Leu His Gly Leu
 115 120 125
 Lys Tyr Lys Leu Arg Tyr Ile Asp Leu His Ser Asn Tyr Ile Asp Ser
 130 135 140
 Ile His His Leu Leu Gln Cys Thr Val Gly Leu His Phe Leu Thr Asn
 145 150 155 160
 Leu Ile Leu Glu Lys Asp Gly Glu Gly Asn Pro Ile Cys Leu Ile Pro
 165 170 175
 Gly Tyr Arg Ala Ile Ile Leu Gln Thr Leu Pro Gln Leu Arg Ile Leu
 180 185 190
 Asp Cys Lys Asn Ile Phe Gly Glu Pro Val Ser Leu Glu Glu Ile Asn
 195 200 205
 Ser Ser His Leu Gln Cys Leu Glu Gly Leu Leu Asp Asn Leu Val Ser
 210 215 220
 Ser Asp Ser Pro Leu Asn Ile Ser Glu Asp Glu Val Asn Asp Asp Val
 225 230 235 240
 Ser Ala Pro Pro Met Asp Val Leu Pro Ser Leu Lys Glu Phe Lys Ser
 245 250 255
 Thr Pro Glu Asp Asn Val Leu Ala Ser Leu Leu Ser Val Cys Pro Ser
 260 265 270
 Ser Glu Pro Glu Lys Ile Asn Gln Glu Asn Asp Phe Gln Asn Glu Val
 275 280 285
 Lys Leu Gln Lys Leu Asp Asp Gln Ile Leu Gln Leu Leu Asn Glu Thr
 290 295 300
 Asn Asn Ser Leu Ile Asp Asn Val Pro Glu Lys Asp Leu Arg Pro Lys
 305 310 315 320
 Arg Asp Thr Asp Ile Thr Ser Glu Ser Asp Tyr Gly Asn Arg Arg Glu
 325 330 335
 Cys Ser Arg Lys Val Pro Arg Arg Thr Lys Ile Pro Tyr Tyr Ser Arg
 340 345 350
 Thr Ile Gln Thr Ile Lys His His Asn Lys Asn Asn Gly Ala Phe Val
 355 360 365
 Ser Cys Asn Arg Lys Met Arg Gln Pro Tyr Leu Arg Asp Leu Tyr Val
 370 375 380
 Arg Ser Ser Leu Val Asn Cys Asn Asn Leu Arg Asp Leu Asp Glu Gln
 385 390 395 400
 Lys Thr Gly Val Ile Lys Val Asp Lys Asn Phe Ser Asp Asn Ser Thr
 405 410 415
 Tyr Arg Ser Leu Val Glu Gln Leu Asp Gln Glu Arg Glu Met Arg Trp
 420 425 430
 Lys Ala Glu Gln Thr Glu Lys Lys Leu Met Asp Tyr Ile Asp Glu Leu
 435 440 445
 His Lys Gln Ala Asp Glu Lys Lys Asp Val His Ser Gln Ala Leu Ile
 450 455 460

Thr Thr Asp Arg Leu Lys Asp Ala Ile Phe Lys Glu Arg His Cys Lys
 465 470 475 480
 Ala Gln Leu Glu Ile Val His Arg Leu Gln Asn Glu Val Lys Lys
 485 490 495
 Leu Thr Ile Glu Leu Met Lys Ala Arg Asp Gln Gln Glu Asp His Ile
 500 505 510
 Arg His Leu Arg Thr Leu Glu Arg Ala Leu Glu Lys Met Glu Lys Gln
 515 520 525
 Lys Ala Gln Gln Gln Ala Ala Gln Ile Arg Leu Ile Gln Glu Val Glu
 530 535 540
 Leu Lys Ala Ser Ala Ala Asp Arg Glu Ile Asn Leu Leu Arg Thr Ser
 545 550 555 560
 Leu His Gln Glu Lys Gln Gln Val Gln Gln Leu His Glu Leu Leu Ala
 565 570 575
 Leu Lys Glu Gln Glu His Arg Gln Glu Ile Glu Thr Arg Gln Phe Phe
 580 585 590
 Thr Asp Ala Glu Phe Gln Asp Ala Leu Thr Lys Arg Leu Cys Lys Glu
 595 600 605
 Glu Arg Lys His Glu Gln Glu Val Lys Glu Tyr Gln Glu Lys Ile Asp
 610 615 620
 Ile Leu Asn Gln Gln Tyr Leu Asp Leu Glu Asn Glu Phe Arg Ile Ala
 625 630 635 640
 Leu Thr Val Glu Ala Arg Arg Phe Lys Asp Val Gln Asp Gly Phe Glu
 645 650 655
 Asp Val Ala Thr Glu Leu Ala Lys Ser Lys His Ala Leu Ile Trp Ala
 660 665 670
 Gln Arg Lys Glu Asn Glu Ser Ser Ser Leu Ile Lys Asp Leu Thr Cys
 675 680 685
 Met Val Lys Glu Gln Lys Thr Lys Leu Ser Glu Val Cys Lys Leu Lys
 690 695 700
 Gln Glu Ala Ala Ala Asn Leu Gln Asn Gln Ile Asn Thr Leu Glu Ile
 705 710 715 720
 Leu Ile Glu Asp Asp Lys Gln Lys Ser Ile Gln Ile Glu Leu Leu Lys
 725 730 735
 His Glu Lys Thr Gln Leu Ile Ser Glu Leu Ala Ala Lys Glu Ser Leu
 740 745 750
 Ile Tyr Gly Leu Arg Thr Glu Arg Lys Val Trp Gly Gln Glu Leu Ala
 755 760 765
 Cys Gln Ser Ser Thr Leu Ser Gln Ser Arg Gly Lys Leu Glu Ala Gln
 770 775 780
 Ile Glu Ser Leu Cys Arg Glu Asn Glu Ser Leu Arg Lys Ser His Glu
 785 790 795 800
 Ser Asp Cys Asp Ala Leu Arg Ile Lys Cys Lys Ile Ile Glu Asp Gln
 805 810 815
 Asn Glu Thr Ile Arg Lys Leu Lys Asp Ser Leu Gln Glu Lys Asp Gly
 820 825 830
 Gln Ile Lys Leu Leu Gln Glu Gln Ile Ala Leu Ile Glu Lys Cys Ser
 835 840 845
 Gln Glu Gln Leu Asn Glu Lys Ser Pro Gln Leu Asp Ser Ile Val Glu
 850 855 860

Lys Leu Glu Arg His Asn Glu Arg Lys Glu Lys Leu Lys Gln Gln Leu
 865 870 875 880
 Lys Ala Lys Glu Leu Glu Leu Glu Glu Ile Arg Lys Ala Tyr Ser Thr
 885 890 895
 Leu Asn Lys Lys Trp His Asp Lys Gly Glu Leu Leu Ser His Leu Glu
 900 905 910
 Met Gln Val Lys Glu Val Lys Glu Lys Phe Glu Asp Lys Glu Arg Lys
 915 920 925
 Leu Lys Ala Glu Arg Asp Lys Ser Leu Glu Leu Gln Lys Asp Ala Met
 930 935 940
 Glu Lys Leu Gln Asn Met Asp Asp Ala Phe Arg Arg Gln Val Asp Glu
 945 950 955 960
 Ile Val Glu Ala His Gln Ala Glu Ile Met Gln Leu Ala Asn Glu Lys
 965 970 975
 Gln Lys Tyr Ile Asp Cys Ala Asn Leu Lys Gly Asp Tyr Ala Arg Gly
 980 985 990
 Asp

<210> 119
 <211> 52
 <212> PRT
 <213> Mus musculus

<400> 119
 His Ser Gln Ala Leu Ile Thr Thr Asp Arg Leu Lys Asp Ala Ile Phe
 1 5 10 15
 Lys Glu Arg His Cys Lys Ala Gln Leu Glu Ile Ile Val His Arg Leu
 20 25 30
 Gln Asn Glu Val Lys Lys Leu Thr Ile Glu Leu Met Lys Ala Arg Asp
 35 40 45
 Gln Gln Glu Asp
 50

<210> 120
 <211> 403
 <212> PRT
 <213> Mus musculus

<400> 120
 Leu Gly Thr Met Pro Arg Phe Ser Leu Ser Arg Met Thr Pro Pro Leu
 1 5 10 15
 Pro Ala Arg Val Asp Phe Ser Leu Ala Gly Ala Leu Asn Ala Gly Phe
 20 25 30
 Lys Glu Thr Arg Ala Ser Glu Arg Ala Glu Met Met Glu Leu Asn Asp
 35 40 45
 Arg Phe Ala Ser Tyr Ile Glu Lys Val Arg Phe Leu Glu Gln Gln Asn
 50 55 60
 Lys Ala Leu Ala Ala Glu Leu Asn Gln Leu Arg Ala Lys Glu Pro Thr
 65 70 75 80

出証特 2004-3119788

<210>	122
<211>	451
<212>	PRT
<213>	Mus musculus

出証特 2004-3119788

Phe Arg Val Gly Leu Ala Leu Leu Gln Val Asn Gln Thr Glu Leu Met
 305 310 315 320
 Gln Leu Asp Met Glu Gly Met Ser Gln Tyr Phe Gln Arg Val Ile Pro
 325 330 335
 His Gln Phe Asp Ser Cys Pro Asp Lys Leu Val Leu Lys Ala Tyr Gln
 340 345 350
 Val Lys Tyr Asn Pro Lys Lys Met Lys Arg Leu Glu Lys Glu Tyr Ala
 355 360 365
 Ala Met Lys Ser Lys Glu Met Glu Glu Gln Ile Glu Ile Lys Arg Leu
 370 375 380
 Arg Thr Glu Asn Arg Leu Leu Lys Gln Arg Ile Glu Thr Leu Glu Lys
 385 390 395 400
 Gly Gln Val Thr Arg Ala Gln Glu Ala Glu Glu Asn Tyr Val Ile Lys
 405 410 415
 Arg Glu Leu Ala Val Val Arg Gln Gln Cys Ser Ser Thr Ala Glu Asp
 420 425 430
 Leu Gln Lys Ala Gln Ser Thr Ile Arg Gln Leu Gln Glu Gln Gln Val
 435 440 445
 Pro Gly Gly
 450

<210> 123
 <211> 104
 <212> PRT
 <213> Mus musculus

<400> 123
 Ala Leu Leu Gln Val Asn Gln Thr Glu Leu Met Gln Leu Asp Met Glu
 1 5 10 15
 Gly Met Ser Gln Tyr Phe Gln Arg Val Ile Pro His Gln Phe Asp Ser
 20 25 30
 Cys Pro Asp Lys Leu Val Leu Lys Ala Tyr Gln Val Lys Tyr Asn Pro
 35 40 45
 Lys Lys Met Lys Arg Leu Glu Lys Glu Tyr Ala Ala Met Lys Ser Lys
 50 55 60
 Glu Met Glu Glu Gln Ile Glu Ile Lys Arg Leu Arg Thr Glu Asn Arg
 65 70 75 80
 Leu Leu Lys Gln Arg Ile Gly Thr Leu Glu Lys Glu Ser Ala Ala Leu
 85 90 95
 Ala Asp Arg Leu Ile Gln Gly Ala
 100

<210> 124
 <211> 963
 <212> PRT
 <213> Mus musculus

<400> 124
 Met Ala Asp Pro Ala Glu Cys Asn Ile Lys Val Met Cys Arg Phe Arg
 1 5 10 15

Pro Leu Asn Glu Ser Glu Val Asn Arg Gly Asp Lys Tyr Val Ala Lys
 20 25 30
 Phe Gln Gly Glu Asp Thr Val Val Ile Ala Ser Lys Pro Tyr Ala Phe
 35 40 45
 Asp Arg Val Phe Gln Ser Ser Thr Ser Gln Glu Gln Val Tyr Asn Asp
 50 55 60
 Cys Ala Lys Lys Ile Val Lys Asp Val Leu Glu Gly Tyr Asn Gly Thr
 65 70 75 80
 Ile Phe Ala Tyr Gly Gln Thr Ser Ser Gly Lys Thr His Thr Met Glu
 85 90 95
 Gly Lys Leu His Asp Pro Glu Gly Met Gly Ile Ile Pro Arg Ile Val
 100 105 110
 Gln Asp Ile Phe Asn Tyr Ile Tyr Ser Met Asp Glu Asn Leu Glu Phe
 115 120 125
 His Ile Lys Val Ser Tyr Phe Glu Ile Tyr Leu Asp Lys Ile Arg Asp
 130 135 140
 Leu Leu Asp Val Ser Lys Thr Asn Leu Ser Val His Glu Asp Lys Asn
 145 150 155 160
 Arg Val Pro Tyr Val Lys Gly Cys Thr Glu Arg Phe Val Cys Ser Pro
 165 170 175
 Asp Glu Val Met Asp Thr Ile Asp Glu Gly Lys Ser Asn Arg His Val
 180 185 190
 Ala Val Thr Asn Met Asn Glu His Ser Ser Arg Ser His Ser Ile Phe
 195 200 205
 Leu Ile Asn Val Lys Gln Glu Asn Thr Gln Thr Glu Gln Lys Leu Ser
 210 215 220
 Gly Lys Leu Tyr Leu Val Asp Leu Ala Gly Ser Glu Lys Val Ser Lys
 225 230 235 240
 Thr Gly Ala Glu Gly Ala Val Leu Asp Glu Ala Lys Asn Ile Asn Lys
 245 250 255
 Ser Leu Ser Ala Leu Gly Asn Val Ile Ser Ala Leu Ala Glu Gly Ser
 260 265 270
 Thr Tyr Val Pro Tyr Arg Asp Ser Lys Met Thr Arg Ile Leu Gln Asp
 275 280 285
 Ser Leu Gly Gly Asn Cys Arg Thr Thr Ile Val Ile Cys Cys Ser Pro
 290 295 300
 Ser Ser Tyr Asn Glu Ser Glu Thr Lys Ser Thr Leu Leu Phe Gly Gln
 305 310 315 320
 Arg Ala Lys Thr Ile Lys Asn Thr Val Cys Val Asn Val Glu Leu Thr
 325 330 335
 Ala Glu Gln Trp Lys Lys Lys Tyr Glu Lys Glu Lys Glu Lys Asn Lys
 340 345 350
 Thr Leu Arg Asn Thr Ile Gln Trp Leu Glu Asn Glu Leu Asn Arg Trp
 355 360 365
 Arg Asn Gly Glu Thr Val Pro Ile Asp Glu Gln Phe Asp Lys Glu Lys
 370 375 380
 Ala Asn Leu Glu Ala Phe Thr Ala Asp Lys Asp Ile Ala Ile Thr Ser
 385 390 395 400
 Asp Lys Gly Ala Ala Ala Val Gly Met Ala Gly Ser Phe Thr Asp Ala
 405 410 415

Glu Arg Arg Lys Cys Glu Glu Glu Leu Ala Lys Leu Tyr Lys Gln Leu
 420 425 430
 Asp Asp Lys Asp Glu Glu Ile Asn Gln Gln Ser Gln Leu Val Glu Lys
 435 440 445
 Leu Lys Thr Gln Met Leu Asp Gln Glu Glu Leu Leu Ala Ser Thr Arg
 450 455 460
 Arg Asp Gln Asp Asn Met Gln Ala Glu Leu Asn Arg Leu Gln Ala Glu
 465 470 475 480
 Asn Asp Ala Ser Lys Glu Glu Val Lys Glu Val Leu Gln Ala Leu Glu
 485 490 495
 Glu Leu Ala Val Asn Tyr Asp Gln Lys Ser Gln Glu Val Glu Asp Lys
 500 505 510
 Thr Lys Glu Tyr Glu Leu Leu Thr Asp Glu Phe Asn Gln Lys Ser Ala
 515 520 525
 Thr Leu Ala Ser Ile Asp Ala Glu Leu Gln Lys Leu Lys Glu Met Thr
 530 535 540
 Asn His Gln Lys Lys Arg Ala Ala Glu Met Met Ala Ser Leu Leu Lys
 545 550 555 560
 Asp Leu Ala Glu Ile Gly Ile Ala Val Gly Asn Asn Asp Val Lys Gln
 565 570 575
 Pro Glu Gly Thr Gly Met Ile Asp Glu Glu Phe Thr Val Ala Arg Leu
 580 585 590
 Tyr Ile Ser Lys Met Lys Ser Glu Val Lys Thr Met Val Lys Arg Cys
 595 600 605
 Lys Gln Leu Glu Ser Thr Gln Thr Glu Ser Asn Lys Lys Met Glu Glu
 610 615 620
 Asn Glu Lys Glu Leu Ala Ala Cys Gln Leu Arg Ile Ser Gln His Glu
 625 630 635 640
 Ala Lys Ile Lys Ser Leu Thr Glu Tyr Leu Gln Asn Asp Glu Gln Lys
 645 650 655
 Lys Arg Gln Leu Glu Glu Ser Leu Asp Ser Leu Gly Glu Glu Leu Val
 660 665 670
 Gln Leu Arg Ala Gln Glu Lys Val His Glu Met Glu Lys Glu His Leu
 675 680 685
 Asn Lys Val Gln Thr Ala Asn Glu Val Lys Gln Ala Val Glu Gln Gln
 690 695 700
 Ile Gln Ser His Arg Glu Thr His Gln Lys Gln Ile Ser Ser Leu Arg
 705 710 715 720
 Asp Glu Val Glu Ala Lys Glu Lys Leu Ile Thr Asp Leu Gln Asp Gln
 725 730 735
 Asn Gln Lys Met Val Leu Glu Thr Glu Arg Leu Arg Val Glu His Glu
 740 745 750
 Arg Leu Lys Ala Thr Asp Gln Glu Lys Ser Arg Lys Leu His Glu Leu
 755 760 765
 Thr Val Met Gln Asp Arg Arg Glu Gln Ala Arg Gln Asp Leu Lys Gly
 770 775 780
 Leu Glu Glu Thr Val Ala Lys Glu Leu Gln Thr Leu His Asn Leu Arg
 785 790 795 800
 Lys Leu Phe Val Gln Asp Leu Ala Thr Arg Val Lys Lys Ser Ala Glu
 805 810 815

Val Asp Ser Asp Asp Thr Gly Gly Ser Ala Ala Gln Lys Gln Lys Ile
 820 825 830
 Ser Phe Leu Glu Asn Asn Leu Glu Gln Leu Thr Lys Val His Lys Gln
 835 840 845
 Leu Val Arg Asp Asn Ala Asp Leu Arg Cys Glu Leu Pro Lys Leu Glu
 850 855 860
 Phe Arg Leu Arg Ala Thr Ala Glu Arg Val Lys Ala Leu Glu Ser Ala
 865 870 875 880
 Leu Lys Glu Ala Lys Glu Asn Ala Ser Arg Asp Arg Lys Arg Tyr Gln
 885 890 895
 Gln Glu Val Asp Arg Ile Lys Glu Ala Val Arg Ser Lys Asn Met Ala
 900 905 910
 Arg Arg Gly His Ser Ala Gln Ile Ala Lys Pro Ile Arg Pro Gly Gln
 915 920 925
 His Pro Ala Ala Ser Pro Thr His Pro Gly Thr Val Arg Gly Gly Gly
 930 935 940
 Ser Phe Val Gln Asn Asn Gln Pro Val Gly Leu Arg Gly Gly Gly Gly
 945 950 955 960
 Lys Gln Ser

<210> 125
 <211> 45
 <212> PRT
 <213> Mus musculus

<400> 125
 Val Cys Val Asn Val Glu Leu Thr Ala Glu Gln Trp Lys Lys Lys Tyr
 1 5 10 15
 Glu Lys Glu Lys Glu Lys Asn Lys Thr Leu Arg Asn Thr Ile Gln Trp
 20 25 30
 Leu Glu Asn Glu Leu Asn Arg Trp Arg Asn Arg Glu Thr
 35 40 45

<210> 126
 <211> 306
 <212> DNA
 <213> Mus musculus

<400> 126
 atgttgagtc gactgcagga gctccgcaag gaggaggaaa ccctgctgcg tctaaaggcg 60
 gctctacacg accaactgaa cgcctcaag gttgaagaat tagcccttca atccatgata 120
 aattctcgag gaaggaccga gacactgtct tctcagcctg cacctgaaca gttatgtgat 180
 atgtccctac atgtagacaa cgaagtgaca ataaatcaga ctacactgaa gctgagcaca 240
 aggagcccta tggaagaaga ggaggaggaa gaggaggagg aagaggagga ggaagaatct 300
 gattcg 306

<210> 127
 <211> 260
 <212> DNA

<213> Mus musculus

<400> 127

gtagaaggca	gcgccctaag	gaagtggag	gggatgttga	gtcgactgca	ggagctccgc	60
aaggaggagg	aaaccctgct	gcgtctaaag	gcggctctac	acgaccaact	gaaccgcctc	120
aaggttgaag	aattagccct	tcaatccgtg	ataaattctc	gaggaaggac	cgagacactg	180
tcttctcagc	ctgcacctga	acagttatgt	gatatgtccc	tacatgtaga	ccacgaagtg	240
acaataaatc	agacgactga					260

<210> 128

<211> 252

<212> DNA

<213> Mus musculus

<400> 128

agcgccctaa	ggaagtggaa	ggggatgttg	agtcgactgc	aggagctccg	caaggaggag	60
gaaaccagc	tgcgtctaaa	ggcggctcta	cacgaccaac	tgaaccgcct	caaggttgaa	120
gaattagccc	ttcaatccat	gataaattct	cgaggaagga	ccgagacact	gtcttctcag	180
cctgcacctg	aacagttatg	tgatatgtcc	ctacatgtag	accacgaagt	gacaataaat	240
cagactacac	tg					252

<210> 129

<211> 250

<212> DNA

<213> Mus musculus

<400> 129

agcgccctaa	ggaagtggaa	ggggatgttg	agtcgactgc	aggagctccg	caaggaggag	60
gaaaccagc	tgcgtctaaa	ggcggctcta	cacgaccaac	tgaaccgcct	caaggttgaa	120
gaattagccc	ttcaatccat	gataaattct	cgaggaagga	ccgagacact	gtcttctcag	180
cctgcacctg	aacagttatg	tgatatgtcc	ctacatgtag	acaacgaagt	gacaataaat	240
cagaaattgg						250

<210> 130

<211> 249

<212> DNA

<213> Mus musculus

<400> 130

agcgccctaa	ggaagtggaa	ggggatgttg	agtcgactgc	aggagctccg	caaggaggag	60
gaaaccagc	tgcatctaaa	ggcggctcta	cacgaccaac	tgaaccgcct	caaggttgaa	120
gaattagccc	ttcaatccat	gataaattct	cgaggaagga	ccgagacact	gtcttctcag	180
cctgcacctg	aacagttatg	tgatatgtcc	ctacatgtag	acaacgaagt	aacaataaat	240
cagaaattg						249

<210> 131

<211> 249

<212> DNA

<213> Mus musculus

<400> 131
 agcgccctaa ggaagtggaa gggggtgttg agtcgactgc aggagctccg caaggaggag 60
 gaaaccctgc tgcgtctaaa ggcggctcta caccaccaac tgaaccgcct caagggttgaa 120
 gaattagccc ttcaatccat gataaattct cgaggaagga ccgagacact gtcttctcag 180
 cctgcacctg aacagttatg tgatatgtcc ctacatgtag accacgaagt gacaataaat 240
 cagagcaaa 249

<210> 132
 <211> 195
 <212> DNA
 <213> Mus musculus

<400> 132
 agcgccctaa ggaagtggaa ggggatgttg agtcgactgc aggagctccg caaggaggag 60
 gaaaccagc tgcgtctaaa ggcggctcta caccaccaac tgaaccgcct caagggttgaa 120
 gaattagccc ttcaatccat gataaattct cgaagaagga ccgagacact gtcttctcag 180
 cctgcacctg aatca 195

<210> 133
 <211> 227
 <212> DNA
 <213> Mus musculus

<400> 133
 gccctaagga agtgggaaggg gatgttgagt cgactgcagg agctccgcaa ggaggaggaa 60
 accctgctgc gtctaaaggc ggctctacac gaccaactga accgcctcaa ggttgaagaa 120
 ttagcccttc aatccatgat aaattctcga ggaaggaccg agacactgtc ttctcagcct 180
 gcacctgaac agttatgtga tatgtcccta catgtagaca acgaacg 227

<210> 134
 <211> 289
 <212> DNA
 <213> Mus musculus

<400> 134
 ccctaaggaa gtggaagggg atgttgagtc gactgcagga gctccgcaag gaggaggaaa 60
 ccctgctgcg tcaaaaggcg gctctacacg accaactgaa ccgcctcaag gttgaagaat 120
 tacccttca atccatgata aattctcgag gaaggaccga gacactgtct tctcagcctg 180
 cacctgaaca gttatgtgat atgtccctac atgtagacaa cgaagtgaca ataaatcaga 240
 ctacactgaa gctgagcaca aggagcccta tggaagaaaa ggaggagga 289

<210> 135
 <211> 248
 <212> DNA
 <213> Mus musculus

<400> 135
 cccaaggaa gtggaagggc atgttgagtc gactgcagga gctccgcaag gaggaggaaa 60
 ccctgctgcg tctaaaggcg gctctacacg accagctgaa ccgcctcaag gttgaagaat 120
 tagcccttca atccatgata aattctcgag gaaggaccga gacactgtct tctcagcctg 180

cacctgaaca gttatgtgat atgtccctac atgtagacaa cgaagtgaca ataaatcaga 240
ctacacgg 248

<210> 136
<211> 248
<212> DNA
<213> Mus musculus

<400> 136
ccctaaggaa gtggaagggc atgttgagtc gactgcagga gctccgcaag gaggaggaaa 60
ccctgctgcg tttaaaggcg gctctacacg accaactgaa ccgcctcaag gttgaagaat 120
tagcccttca atccatgata aattcccag gaaggaccga gacactgtct tttcagcctg 180
cacctgaaca gttatgtgat atgtccctac atgtagacaa cgaagtgaca ataaatcaga 240
ctacacgg 248

<210> 137
<211> 185
<212> DNA
<213> Mus musculus

<400> 137
ccctaaggaa gtggaagggg atgttgagtc gactgcagga gctccgcaag gaggaggaaa 60
ccctgctgcg tctaaaggcg gctctacacg accaactgaa ccgcctcaag gttgaagaat 120
tagcccttca atccatgata aattctcgag gaaggaccga gacactgtct tctcagcctg 180
cacga 185

<210> 138
<211> 161
<212> DNA
<213> Mus musculus

<400> 138
ccctaaggaa gtggaagggg atgttgagtc gactgcgaga gctccgcaag gaggaggaaa 60
ccctgctgcg tctaaaggcg gctctacacg accaactgaa ccgcctcaag gttgaagaat 120
tagcccttca atccatgata aattctcgag gaaggaccga g 161

<210> 139
<211> 155
<212> DNA
<213> Mus musculus

<400> 139
ccctaaggaa gtggaagggg atgttgagtc gactgcaggg gctccgcaag gaggaggaaa 60
ccctgctgcg tctaaaggcg gctctacacg accaactgaa ccgcctcaag gttgaagaat 120
tagcccttca atccatgata aattctcgag gaaag 155

<210> 140
<211> 261
<212> DNA
<213> Mus musculus

<400> 140
 cctaaggaag tggaagggga tgttgagtcg actgcaggag ctccgcaagg aggaggaaac 60
 cctgctgcgt ctaaaggcgg ctctacacga ccaactgaac cgcctcaagg ttgaagaatt 120
 agcccttcaa tccatgataa attctcgagg aaggaccgag acactgtctt ctcagcctgc 180
 acctgaacag ttatgtgata tgtacctaca tgtagacaac gaagtgacaa taaatcagac 240
 tacactgaag ctgagcacia a 261

<210> 141
 <211> 249
 <212> DNA
 <213> Mus musculus

<400> 141
 cctaaggaag tggaagggga tgttgagtcg actgcaggag ctccgcaagg aggaggaaac 60
 cctgctgcgt ctaaaggcgg ctctacacga ccaactgaac cgcctcaagg ttgaagaatt 120
 agcccttcaa tccatgataa attctcgagg aaggaccgag acactgtctt ctcagcctgc 180
 acctgaacag ttatgtgata tgtccctaca tgtagacaac gaagtgacaa taaatcagac 240
 tagcactaa 249

<210> 142
 <211> 285
 <212> DNA
 <213> Mus musculus

<400> 142
 ctaaggaagt ggaaggggat gttgagtcga cagcaggagc cccgcaagga ggaggaaacc 60
 ctgctgcgtc taaaggcggc tctacgcgac caactgaacc gcctcaaggt tgaagaatta 120
 gcccttcaat ccatgataaa ttctcgagga aggaccgaga cactgtcttc tcagcctgca 180
 cctgaacagt tatgtgatat gtccctacat gtagacaacg aagtgacaat aaaccagact 240
 acactgaagc tgagcacaag gagccctatg gaagaagagg aggta 285

<210> 143
 <211> 285
 <212> DNA
 <213> Mus musculus

<400> 143
 ctaaggaagt ggaaggggat gttgagtcga ctgcaggaaac tccgcaagga ggaggaaacc 60
 ctgctgcgtc taaaggcggc tctacacgac caactgaacc gcctcaaggt tgaagaatta 120
 gcccttcaat ccatgataaa ttctcgagga aggaccgaga cactgtcttc tcagcctgca 180
 cctgaacagt tatgtgatat gtccctacat gtagacaacg aagtgacaat aaatcagact 240
 acactgaagc tgagcacaag gagccctatg gaagaagaag gaagg 285

<210> 144
 <211> 248
 <212> DNA
 <213> Mus musculus

<400> 144
 ctaaggaagt ggaagggcat gttgagtcga ctgcaggagc tccgcaagga ggaggaaacc 60
 ctgctgcgtc taaaggcggc tctacacgac caactgaacc gcctcaaggt tgaagaatta 120
 gcccttcaat ccatgataaa ttctcgagga aggaccgaga cactgtcttc tcagcctgca 180
 cctgaacagt tatgtgatat gtccctacat gtagacaacg aagtgacaat aaatcagacg 240
 acactgaa 248

<210> 145
 <211> 248
 <212> DNA
 <213> Mus musculus

<400> 145
 ctaaggaagt ggaagggcat gttgagtcga ctgcaggagc tccgcaagga ggaggaaacc 60
 ctgctgcgtc taagggcggc tctacacgac caactgaacc gcctcaaggt tgaagaatta 120
 gcccttcaat ccatgataaa ttctcgagga aggaccgaga caccgtcttc tcagcctgca 180
 cctgaacagt tatgtgatat gtccctacat gtagacaacg aagtgacaat aaatcagacg 240
 acactgaa 248

<210> 146
 <211> 245
 <212> DNA
 <213> Mus musculus

<400> 146
 ctaaggaagt ggaaggggat gttgagtcga ctgcaggagc tccgcaagga ggaggaaacc 60
 ctgctgcgtc taaaggcggc tctacacgac caactgaacc gcctcaaggt tgaagaatta 120
 gcccttcaat ccatgataaa ttctcgagga aggaccgaga cactgtcttc tcagcctgca 180
 cctgaacagt tatgtgatat gtccctacat gtagacaacg aagtgacaat aaatcagaca 240
 acaag 245

<210> 147
 <211> 246
 <212> DNA
 <213> Mus musculus

<400> 147
 ctaaggaagt ggaagggcat gttgagtcga ctgcaggagc tccgcaagga ggaggaaacc 60
 ctgctgcgtc taaaggcggc tctacacgac caactgaacc gcctcaaggt tgaagaatta 120
 gcccttcaat ccatgataaa ttctcgagga aggaccgaga cactgtcttc tcagcctgca 180
 cctgaacagt tatgtgatat gtccctacat gtagacaacg aagtgacaat aaatcagact 240
 acacga 246

<210> 148
 <211> 246
 <212> DNA
 <213> Mus musculus

<400> 148
 ctaaggaagt ggaaggggat gctgagtcga ctgcaggagc tccgcaagga ggaggaaacc 60

ctgctgcgtc taaaggcggc tctacacgac caactgaacc gcctcaaggt tgaagaatta 120
gcccttcaat ccatgataaa ttctcgagga aggaccgaga cactgtcttc tcagcctgca 180
cctgaacagt tatgtgatat gtccctacat gtagacaaca aagtgacaat aaatcagacg 240
acaccg 246

<210> 149
<211> 246
<212> DNA
<213> Mus musculus

<400> 149
ctaaggaagt ggaagggcat gttgagtcga ctgcaggagc tccgcaagga ggaggaaacc 60
ctgctgcgtc taaatgcggc tctacacgac caactgaacc gcctcaaggt tgaagaatta 120
gcccttcaat ccatgataaa ttctcgagga aggaccgaga cactgtcttc tcagcctgca 180
cctgaacagt tatgtgatat gtccctacat gtagacaacg aagtgacaat aaatcagacg 240
acactg 246

<210> 150
<211> 246
<212> DNA
<213> Mus musculus

<400> 150
ctaaggaagt ggaaggggat gttgagtcga ctgcaggagc tccgcaatga ggaggaaacc 60
ctgctgcgtc taaaggcggc tctacacgac caactgaacc gcctcaaggt tgaagaatta 120
gcccttcaat ccatgataaa ttctcgagga aggaccgaga cactgtcttc tcagcctgca 180
cctgaacagt tatgtgatat gtccctacat gtagacaacg aagtgacaat aaatcagact 240
acactg 246

<210> 151
<211> 246
<212> DNA
<213> Mus musculus

<400> 151
ctaaggaagt ggaaggggat gttgagtcaa ctgcaggagc tccgcaagga ggaggaaacc 60
ctgctgcgtc taaaggcggc tctacacgac caactgaacc gcctcaaggt tgaagaatta 120
gcccttcaat ccatgataaa ttctcgagga aggaccgaga cactgtcttc tcagcctgta 180
cctgaacagt tatgtgatat gtccctacat gtagacaacg aagtgacaat aaatcagact 240
acactg 246

<210> 152
<211> 246
<212> DNA
<213> Mus musculus

<400> 152
ctaaggaagt ggaagggggt gttgagtcga ctgcaggagc tccgcaagga ggaggaaacc 60
ctgctgcgtc taaaggcggc tctacacgac caactgaacc gcctcaaggt tgaagaatta 120

gcccttcaat ccatgataaa ttctcgagga aggaccgaga cactgtcttc tcagcctgca 180
 cctgaacagt tatgtgatat gtccctacat gtagacagcg aagtgacaat aaatcagact 240
 cacaaa 246

<210> 153
 <211> 246
 <212> DNA
 <213> Mus musculus

<400> 153
 ctaaggaagt ggaaggggat gttgagtcga ctgcaggagc tccgcaagga ggaggaaacc 60
 ctgctgcgtc taaaggcggc tctacacgac caactgaacc gcctcaaggt tgaagaatta 120
 gcccttcaat ccatgataaa ttctcgagga aggaccgaga cactgtcttc tcagcctgca 180
 cctgaacagt tatgtgatat gtccctacat gtagacaacg aagtgacaat aaatcagact 240
 cacaaa 246

<210> 154
 <211> 189
 <212> DNA
 <213> Mus musculus

<400> 154
 ctaaggaagt ggaaggggat gttgagtcga ctgcaggagc tccgcaagga ggaggaaacc 60
 ctgctgcgtc taaaggcggc tctacacgac caactgaacc gcctcaaggt tgaagaatta 120
 gcccttcaat ccatgataaa ttctcgagga aggaccgaga cactgtcttc tcagcctgca 180
 cctgaatca 189

<210> 155
 <211> 189
 <212> DNA
 <213> Mus musculus

<400> 155
 ctaaggaagt ggaaggggat gttgagtcga ctgcaggagc tccgcaagga ggaggaaacc 60
 ctgctgcgtc taaatgcggc tctacacgac caactgaacc gcctcaaggt tgaagaatta 120
 gcccttcaat ccatgataaa ttctcgagga aggaccgaga cactgtcttc tcagcctgca 180
 cctgaatca 189

<210> 156
 <211> 180
 <212> DNA
 <213> Mus musculus

<400> 156
 caaaggaagt ggaaggggat gttgagccga ctgcaggagc tccgcaagga ggaggaaacc 60
 ctgctgcgtc taaaggcggc tctacacgac caactgaacc gcctcaaggt tgaagaatta 120
 gcccttcaat ccatgataaa ttctcgagga aggaccgaga cactgtcttc tcagcctgca 180

<210> 157
 <211> 245

<212> DNA

<213> Mus musculus

<400> 157

taagggagtg gaaggggatg ttgagtcgac tgcaggagct ccgcaaggag gaggaaaccc	60
tgctgcgtct aaaggcggct ctacacgacc aactgaaccg cctcaagggt gaagaattag	120
cccttcaatc catgataaat tctcgaggaa ggaccgagac actgtcttct cagcctgcac	180
ctgaacagtt atgtgatatg tccctacatg tagacaacga agtgacaata aatcagacac	240
actcg	245

<210> 158

<211> 147

<212> DNA

<213> Mus musculus

<400> 158

gtttcttagt aaatgaaggc tggagccagt tagccgccat gcaactgtgtt atgttgccctg	60
acctgctggg gctggagaga ttcaggcctc ctctcctgga gatgctagct cgaagatggc	120
aggaccgatg cttggagggtg agagagg	147

<210> 159

<211> 152

<212> DNA

<213> Mus musculus

<400> 159

taaggaagtg gaaggggatg ctgagtcgac tgcaggagct ccgcaaggag gaggaaaccc	60
tgctgcgtct aaaggcggct ctacacgacc aactgaaccg cctcaagggt gaagaattag	120
cccttcaatc catgataaat tctcgaggaa gg	152

<210> 160

<211> 243

<212> DNA

<213> Mus musculus

<400> 160

aggaagtgga aggggatgtt gagtcgactg caggagctcc gcaaggagga ggaaaccctg	60
ctgcgtctaa aggcggctct acacgaccaa ctgaaccgcc tcaagggtga agaattagcc	120
cttcaatcca tgataaatc tcgaggaagg accgagacac tgtcttctca gcctgcacct	180
gaacagttaa gtgatatgtc cctacatgta gacaacgaag tgacaataaa tcagactaca	240
ctg	243

<210> 161

<211> 243

<212> DNA

<213> Mus musculus

<400> 161

aggaagtgga aggggatgtt gagtcgactg caggagctcc gcaaggagga agaaaccctg	60
ctgcgtctaa aggcggctct acacgaccaa ctgaaccgcc tcaagggtga agaattagcc	120

cttcaatcca tgataaatc tcgaggaagg accgagacac tgtcttctca gcctgcacct 180
 gaacagttat gtgatatgtc cctacatgta gaccacgaag tgacaataaa tcagactaca 240
 ctg 243

<210> 162
 <211> 243
 <212> DNA
 <213> Mus musculus

<400> 162
 aggaagtgga aggggatggt gagtcgactg caggagctcc gcaaggagga ggaaaccctg 60
 ctgctgctaa aggcggctct acacgaccaa ctgaaccgcc tcaagggtga agaattagcc 120
 cttcaatcca tgataaatc tcgaggaagg accgagacac tgtcttctca gcctgcacct 180
 gaacagttat gtgatatgtc cctacatgta gacaacgaag tgacaataaa ccagacgaca 240
 ccg 243

<210> 163
 <211> 243
 <212> DNA
 <213> Mus musculus

<400> 163
 aggaagtgga aggggatggt gagtcaactg caggagctcc gcaaggagga ggaaaccctg 60
 ctgctgctaa aggcgtgctct acacgaccaa ctgaaccgcc tcaagggtga agaattagcc 120
 cttcaatcca tgataaatc tcgaggaagg accgagacac tgtcttctca gcctgcacct 180
 gaacagttat gtgatatgtc cctacatgta gacaacgaag tgacaataaa tcagacgaca 240
 ccg 243

<210> 164
 <211> 243
 <212> DNA
 <213> Mus musculus

<400> 164
 aggaagtgga aggggatggt gagtcgactg caggagctcc gcatggagga ggaaaccctg 60
 ctgctgctaa aggcggctct acacgaccaa ctgaacctcc tcaagggtga agaattagcc 120
 cttcaatcca tgataaatc tcgaggaagg accgagacac tgtcttctca gcctgcacct 180
 gaacagttat gtgatatgtc cctacatgta gacaacgaag tgacaataaa tctgacgaca 240
 ccg 243

<210> 165
 <211> 243
 <212> DNA
 <213> Mus musculus

<400> 165
 aggaagtgga aggggatggt gagtcgactg caggagctcc gcaaggagga ggaaaccctg 60
 ctgctgctaa atgcggctct acacgaccaa ctgaaccgcc tcaagggtga agaattagcc 120
 cttcaatcca tgataaatc tcgaggaagg accgagacac tgtcttctca gcctgcacct 180
 gaacagttat gtgatatgtc cctacatgta gacaacgaag tgacaataaa tcagacgaca 240

ccg

243

<210> 166
 <211> 243
 <212> DNA
 <213> Mus musculus

<400> 166
 aggaagtgga aggggatgtt gagtcgactg caggagctcc gcaaggagga ggaaaccctg 60
 ctgctgtctaa aggcggctct acacgaccaa ctgaaccgcc tcaagggtga agaattagcc 120
 cttcaatcca tgataaatc tcgaggaagg gccgagacac tgtcttctca gcctgcacct 180
 gaacagttat gtgatatgtc cctacatgta gacaacgaag tgacaataaa tcagacgaca 240
 ccg 243

<210> 167
 <211> 245
 <212> DNA
 <213> Mus musculus

<400> 167
 aggaagtgga aggggatgtt gagtcgactg caggagctcc gcaaggagga ggaaaccctg 60
 ctgctgtctaa aggcggctct acacgaccaa ctgaaccgcc tcaagggtga agaattagcc 120
 cttcaatcca tgataaatc tcgaggaagg accgagacac tgtcttctca gcctacacct 180
 gaacagttat gtgatatgtc cctacatgta gacaacgaag tgacaataaa tcagactaca 240
 accaa 245

<210> 168
 <211> 243
 <212> DNA
 <213> Mus musculus

<400> 168
 aggaagtgga aggggatgtt gagtcgactg caggagctcc gcaaggagga ggaaaccctg 60
 ctgctgtctaa aggcggctct acacgaccaa ctgaaccgcc tcaagggtga agaattagcc 120
 cttcaatcca tgataaatc tcgaggaagg accgagacac tgtcttctca gcctgcacct 180
 gaacagttat gtgatatgtc cctacatgta gacaacgaag tgacaataaa tcagactaaa 240
 ctg 243

<210> 169
 <211> 245
 <212> DNA
 <213> Mus musculus

<400> 169
 aggaagtgga aggggatgtt gagtcgactg caggagctcc gcaaggagga ggaaaccctg 60
 ctgctgtctaa aggcggctct acacgaccaa ctgaaccgcc tcaagggtga agaattagcc 120
 cttcaatcca tgataaatc tcgaggaagg accgagacac tgtcctctca gcctgcacct 180
 gaacagttat gtgatatgtc cctacatgta gacaacgaag tgacaataaa tcagactaca 240
 caagg 245

<210> 170
 <211> 243
 <212> DNA
 <213> Mus musculus

<400> 170
 aggaagtgga aggggatggt gagtcgactg caggagctcc gcaaggagga ggaaaccctg 60
 ctgcgtctaa aggcggctct acacgaccaa ctgaaccgcc tcaagggtga agaattagcc 120
 cttcaatcca tgataaattc tcgaggaagg accgagacac tgtcttctca gcctgcacct 180
 gaacagttat gtgatatgtc cctacatgta gacaacgaag tgacaataaa tcagactaga 240
 cca 243

<210> 171
 <211> 243
 <212> DNA
 <213> Mus musculus

<400> 171
 aggaagtgga aggggatggt gagtcgactg caggagctcc gcaaggagga ggaaaccctg 60
 ctgcgtctaa aggcggctct acacgaccaa ctgaaccgcc tcaagggtga agaattagcc 120
 cttcaatcca tgataaattc tcgaggaagg accgagacac tgtcttctca gcctgcacct 180
 gaacagttat gtgatatgtc cctgcatgta gacaacgaag tgacaataaa tcagactaga 240
 cca 243

<210> 172
 <211> 243
 <212> DNA
 <213> Mus musculus

<400> 172
 aggaagtggg aggggatggt gagtcgactg caggagctcc gcaaggagga ggaaaccctg 60
 ctgcgtctaa aggcggctct acacgaccaa ctgaaccgcc tcaagggtga agaattagcc 120
 cttcaatcca tgataaattc tcgaggaagg accgagacac tgtcttctca gcctgcacct 180
 gaacagttat gtgatatgtc cctacatgta gacaacgaag tgacaataaa tcagactaga 240
 cca 243

<210> 173
 <211> 243
 <212> DNA
 <213> Mus musculus

<400> 173
 aggaagtgga aggggacgtt gagtcgactg caggacctcc gcaaggagga agaaaccctg 60
 ctgcgtctaa aggcggctct acacgaccaa ctgaaccgcc tcaagggtga agaattagcc 120
 cttcaatcca tgataaattc tcgaggaagg accgagacac tgtcttctca gcctgcacct 180
 gaacagttat gtgatgtgtc cctacatgta gacaacgaag tgacaataaa tcagactaga 240
 cca 243

<210> 174

<211> 149
 <212> DNA
 <213> Mus musculus

<400> 174
 ggaagtggaa ggggatgttg agtcgactga aggagctccg caaggaggag gaaaccctgc 60
 tgcgtctaaa ggcggctcta cacgaccaac tgaaccgcct caaggttgaa gaattagccc 120
 ttcaatccat gataaattct agaggaagg 149

<210> 175
 <211> 237
 <212> DNA
 <213> Mus musculus

<400> 175
 tggaagggga tgttgagtcg actgcaggag ctccgcaagg aggaggaaac cctgctgcgt 60
 ctaaaggcgg ctctacacga ccaactgaac cgcctcaagg ttgaagaatt agcccttcaa 120
 tccatgataa attctcgagg aaggaccgag acactgtctt ctcagcctgc acctgaacag 180
 ttatgtgata tgtccctaca tgtagacaac gaagtgacaa taaatcagac tacactg 237

<210> 176
 <211> 237
 <212> DNA
 <213> Mus musculus

<400> 176
 tggaagggga tgttgagtcg actgcaggag ctccgcaagg aagaggaagc cctgctgcgt 60
 ctaaaggcgg ctctacacga ccaactgaac cgcctcaagg ttgaagaatt agcccttcaa 120
 tccatgataa attctcgagg aaggaccgag acactgtctt ctcagccagc acctgaacag 180
 ttatgtgata tgtccctaca tgtagacaac gaagtgacaa taaatcagac tacactg 237

<210> 177
 <211> 143
 <212> DNA
 <213> Mus musculus

<400> 177
 ggaaggggat gttgagtcga ctgcaggagc tccgcaagga ggaggaaacc ctgctgcgtc 60
 taaaggcggc tctacacgac caactgaacc gcctcaaggt taaagaatta gcccttcaat 120
 ccatgataaa ttctcgggga agg 143

<210> 178
 <211> 270
 <212> DNA
 <213> Mus musculus

<400> 178
 gggatgttga gtcgactgca ggagctccgc aaggaggagg aaaccctgct gcgtctaaag 60
 gcggctctac acgaccaact gaaccgcctc aaggttgaag aattagccct tcaatccatg 120
 ataaattctc gaggaaggac cgagacactg tcttctcagc ctgcacctga acagttatgt 180

gatatgtccc tacatgtaga caacgaagtg acaataaatc agactacact gaagctgagc 240
acaaggagcc ctatggaaga agaggagggg 270

<210> 179
<211> 231
<212> DNA
<213> Mus musculus

<400> 179
gggatgttga gtcgactgca ggagctccgc aaggaggagg aaaccctgct gcgtctaaag 60
gcggctctac acgaccaact gaaccgcctc aaggttgaag aattagccct tcaatccatg 120
ataaattctc gaggaaggac cgaggcactg tcttctcagc ctgcacctga acagttatgt 180
gatacgtccc tacatgtaga caacgaagtg acaataaatc agactacact a 231

<210> 180
<211> 231
<212> DNA
<213> Mus musculus

<400> 180
gggatgttga gtcgactgca ggagctccgc aaggaggagg aaaccctgct gcgtctaaag 60
gcggctctac acgaccaact gaaccgcctc aaggttgaag aattagccct tcaatccatg 120
ataaattctc gaggaaggac cgagacactg tcttctcagc ctgcacctga acagttatgt 180
gatatgtccc tacatgtaga caacgaagtg acaataaatc agacacactc g 231

<210> 181
<211> 231
<212> DNA
<213> Mus musculus

<400> 181
gggatgttga gtcgactgca ggagctccgc aaggaggagg aaaccctgct gcgtctaaag 60
gcggctctac acgaccaact gaaccgcctc aaggttgaag aattagccct tcaatccatg 120
ataaattctc gaggaaggac cgagacactg tcttctcagc ctgcacctga acagttatgt 180
gatatgtccc tacatgtaga caacgaagtg gcaataaatc agactacgcc g 231

<210> 182
<211> 231
<212> DNA
<213> Mus musculus

<400> 182
gggatgttga gtcgactgca ggagctccgc aaggaggagg aaaccctgct gcgtctaaag 60
gcggctctac acgaccaact gaaccgcctc aaggttgaag aattagccct tcaatccatg 120
ataaattctc gaggaaggac cgagacactg tcttctcagc ctgcacctga acagttatgt 180
gatatgtccc tacatgtaga caacgaagtg acaataaatc agacgacacc g 231

<210> 183
<211> 229
<212> DNA

<213> Mus musculus

<400> 183

gggatgttga gtcgactgca ggagctccgc aaggaggagg aaaccctgct gcgtctaaag	60
gcggtcttac acgaccaact gaaccgcctc aaggttgaag aattagccct tcaatccatg	120
ataaattctc gagaaaggac cgagacactg tcttctcggc ctgctcctga acagttatgt	180
gatatgtccc tacatgtaga caacgaagtg acaataaatc agacaactc	229

<210> 184

<211> 228

<212> DNA

<213> Mus musculus

<400> 184

gggatgttga gtcgactgca ggagctccgc aaggaggagg aaaccctgct gcgtctaaag	60
gcggtcttac acgaccaact gaaccgcctc aaggttgaag aattagccct tcaatccatg	120
ataaattctc gaggaaggac cgagacactg tcttctcagc ctgcacctga acagttatgt	180
gatatgtccc tacatgtaga caacgaagtg acaatagatc agggagct	228

<210> 185

<211> 224

<212> DNA

<213> Mus musculus

<400> 185

gggatgttga gtcgactgca ggagctccgc aaggaggagg aaaccctgct gcgtctaaag	60
gcggtcttac acaaccaatt gaaccgcctc aaggttgaag aattagccct tcaatccatg	120
ataaattctc gaggaaggac cgagacactg tcttctcagc ctgcacctga acagttatgt	180
gatatgtccc tacatgtaga caacgaagtg acaataaatc agaa	224

<210> 186

<211> 209

<212> DNA

<213> Mus musculus

<400> 186

gggatgttga gtcgactgca ggagctccgc aaggaggagg aaaccctgct gcgtctaaag	60
gcggtcttac acgaccaact gaaccgcctc aaggttgaag aattagccct tcaatccatg	120
ataaattctc gaggaaggac cgagacactg tcttctcagc ctgcacctga acagttatgt	180
gatatgtccc tacatgtaga ccacgaacg	209

<210> 187

<211> 208

<212> DNA

<213> Mus musculus

<400> 187

gggatgttga gtcgactaca ggagctccgc aaggaggagg aaaccctgct gcgtctaaag	60
gcggtcttac acgaccaact gaaccgcctc aaggttgaag aattagccct tcaatccatg	120
ataaattctc gaggaaggac cgagacactg tcttctcagc ctgcacctga acagttatgt	180

gatatgtccc tacatgtaga catcgaaa

208

<210> 188

<211> 203

<212> DNA

<213> Mus musculus

<400> 188

gggatgttga gtcgactgca ggagctccgc aaggaggagg aaaccctgct gcgtctaaag 60

gcggctctac acgaccaact gaaccgcctc aagggtgaag aattagccct tcaatccatg 120

ataaattctc gaggaaggac cgagacactg tcttctcagc ctgcacctga acagttatgt 180

gatacgtccc tacatgtaac aac 203

<210> 189

<211> 138

<212> DNA

<213> Mus musculus

<400> 189

gggatgttga gtcgactgca ggagctccgc aaggaggagg aaaccctgct gcgtctaaag 60

gcggctctac acgaccaact gaaccgcctc aagggtgaag aattagccct tcaatccatg 120

ataaattcta ggggaagg 138

<210> 190

<211> 138

<212> DNA

<213> Mus musculus

<400> 190

gggatgttga gtcgactgca ggagctccgc aaggaggagg aaaccctgct gcgtctaaag 60

gcggctctac acgaccaact gaaccgcctc aagggtgaag aattagccct tcaatccatg 120

ataaattctc gaggaagg 138

<210> 191

<211> 139

<212> DNA

<213> Mus musculus

<400> 191

caggatgttg agtcaactgc aggagctccg caaggaggag gaaaccctgc tgcgtctaaa 60

ggcgactcta cacgaccaac tgaaccgcct caagggtgaa gaattagccc ttcaatccat 120

gataaattct cgaggaaag 139

<210> 192

<211> 228

<212> DNA

<213> Mus musculus

<400> 192

gttgagtcga ctgcaggagc tccgcaagga ggaggaaacc ctgctgcgtc taaaggcggc 60

tctacacgac	caactgaacc	gcctcaaggt	tgaagaatta	gcccttcaat	ccatgataaa	120
ttctcgagga	aggaccgaga	cactgtcttc	tcagcctgca	cctgaacagt	tatgtgatat	180
gtccctacat	gtagacaacg	aagtgacaat	aatcagacg	acactgaa		228

<210> 193
 <211> 208
 <212> DNA
 <213> Mus musculus

<400> 193						
gttgagtcga	ctgcaggagc	tccgcaagga	ggaggaaacc	ctgctgcgtc	taaaggcggc	60
tctacacgac	caactgaacc	gcctcaaggt	tgaagaatta	gcccttcaat	ccatgataaa	120
ttctcgagga	aggaccgaga	cactgtcttc	tcagcctgca	cctgaacagt	tatgtgatat	180
gtccctacat	gtagacaacg	aagcgaca				208

<210> 194
 <211> 208
 <212> DNA
 <213> Mus musculus

<400> 194						
gttgagtcga	ctgcaggagc	tccgcaagga	ggaggaaacc	ctgctgcgtc	taaaggcggc	60
tctacacgac	caactgaatc	gcctcaaggt	tgaagaatta	gcccttcaat	ccatgataaa	120
ttctcgagga	aggaccgaga	cactgtcttc	tcagcctgca	cctgaacagt	tatgtgatat	180
gtccctacat	gtagacaacg	aagcgaca				208

<210> 195
 <211> 200
 <212> DNA
 <213> Mus musculus

<400> 195						
cgactgcagg	agctccgcaa	ggaggaggaa	accctgctgc	gtctaaaggc	ggctctacac	60
gaccaactga	accgcctcaa	ggttgaagaa	ttagcccttc	aatccatgat	aaattctcga	120
ggaaggaccg	agacactgtc	ttctcagcct	gcacctgaac	agttatgtga	tatgtcccta	180
catgtagaca	acgaagtgc					200

<210> 196
 <211> 183
 <212> DNA
 <213> Mus musculus

<400> 196						
cgactgcggg	agctccgcaa	ggaggagaaa	accctgctgc	gtctaaaggc	ggctctacac	60
gaccaactga	accgcctcaa	ggttgaagaa	ttagcccttc	aatccatgat	aaattctcga	120
ggaaggaccg	agacactgtc	ttctcagcct	gcacctgaac	aatgtcccta	catgttgaca	180
acg						183

<210> 197
 <211> 183

<212> DNA

<213> Mus musculus

<400> 197

cgactgcagg agctccgcaa ggaggaggaa accctgctgc gtctaaaggc ggctctacac	60
gaccaactga accgcctcaa ggttgaagaa ttagcccttc aatccatgat aaattcccga	120
ggaaggaccg agacactgtc ttctcagcct gcacctggac aatgtcccta catgttgaca	180
acg	183

<210> 198

<211> 183

<212> DNA

<213> Mus musculus

<400> 198

cgactgcagg agctccgcaa ggaggaggaa acccagctgc gtctaaaggc ggctctacac	60
gaccaactga accgcctcaa ggttgaagaa ttagcccttc aatccatgat aaattctcga	120
ggaaggaccg agacactgtc ttctcagcct gcacctgaac aatgtcccta catgttgaca	180
acg	183

<210> 199

<211> 120

<212> DNA

<213> Mus musculus

<400> 199

cgactgcagg agctccgcaa ggaggaggaa accctgctgc gtctaaaggc ggctctacac	60
gaccaactga accgcctcaa ggttgaagaa ttagcccttc aatccatgat aaattccagg	120

<210> 200

<211> 2868

<212> DNA

<213> Mus musculus

<400> 200

atggcggatc cagccgaatg cagcatcaaa gtgatgtgcc ggttccggcc cctcaacgaa	60
gcggagatcc tccgcgggga caaattcatc cccaaattca aaggcgagga gacggtggtg	120
atcgggcaag ggaagccgta tgtctttgac cgagtgtgc cgcccaacac aaccaggag	180
caggtctaca atgcctgtgc aaagcagatt gtcaaagatg tccttgaggg ttataatgga	240
acaatttttg catatgggca gacttcatca ggaaaaactc ataccatgga ggggaagtta	300
catgatcctc agcttatggg tatcattcca aggattgcac atgataatgt tgatcacatc	360
tattccatgg acgagaacct ggagtttcat atcaaggttt cctattttga gatctacttg	420
gacaaaataa gggacttgct tgatgtgtcc aagaccaact tggcagttca tgaagacaaa	480
aacagagtcc cctatgtaaa ggggtgcacc gagaggtttg tgtcaagccc ggaggaggtc	540
atggatgtga tcgatgaggg caaagcaaac cgacacgtgg ctgtgacaaa catgaacgaa	600
cacagctcta ggagtcacag tatcttcttg attaacatta agcaagagaa tgtggagact	660
gaaaaaaaaac tcagcgggaa gctgtatttg gttgatttgg ctgggagtga aaaggctcagc	720
aaaaccggtg ccgaggggagc tgttcttgat gaagctaaaa atatcaacaa gtctttgtct	780
gctcttggaa atgtgatttc tgccttggca gaagggacaa aaacacatgt accgtaccgg	840
gacagcaaga tgactcggat tctccaggac tctctgggtg ggaactgtag gaccaccatt	900

gtcatttgct gttctccttc agtcttcaat gaagccgaga ccaagtccac gctgatgttt 960
 ggacagagag caaagaccat caagaataca gtctctgtga acttggaact aacagcagaa 1020
 gagtggaga agaaatatga aaaagagaaa gagaagaaca aggccttgaa gagtgtcctc 1080
 cagcatctgg agatggagct gaacagggtgg aggaacgggg aagctgtacc cgaggacgaa 1140
 cagatcagcg ccaaggacca taagagccta gagccctgtg acaacacacc catcatagac 1200
 aacatcacgc ctgttgtgga cggcatctct gccgagaagg agaagtatga cgaggagatc 1260
 accagtttgt accgacagct cgatgataag gatgatgaaa ttaaccagca gagccagctg 1320
 gctgaaaagc tgaagcaaca gatgttggat caggatgaac tcctggcttc cacgagaagg 1380
 gactatgaga agattcagga ggagctgaca cgcctccaga tcgaaaatga ggcagctaaa 1440
 gacgaagtga aagaagtcct ccaggccctg gaggagctgg ctgtcaatta cgaccagaag 1500
 tcacaagaag tggaggacaa gaccagggcc aacgagcaac tgactgatga gctggcccag 1560
 aaaacgacga cactgacaac caccagcgga gagctgagtc agctgcaaga gcttagtaac 1620
 caccagaaaa agagggccac agagatcctg aacctgcttc tcaaggacct gggggagata 1680
 ggcggaatta ttggcaccaa cgatgtgaag actctggcag atgtgaacgg ggtcatttag 1740
 gaggagttca ccatggcacg cctgtacatt agcaagatga agtcggagggt caagtctctc 1800
 gtgaaccgca gcaagcagct ggagagtggc cagatggact ctaacaggaa gatgaacgcc 1860
 agtgagcgcg agctggcagc gtgccagttg cttatctcac agcacgaagc caagatcaag 1920
 tctctgacag actacatgca gaacatggaa cagaagaggc ggcagctgga agagtccag 1980
 gactccctca gcgaggaact ggccaagctc cggggccagg aaaaaatgca cgaagtcagt 2040
 ttccaagata aggaaaagga gcacctgacg aggctgcagg atgctgagga ggtgaagaaa 2100
 gctctggagc agcagatgga gagccaccgg gaagcgcacc aaaagcagct gtccagactt 2160
 cgcatgaga ttgaggagaa gcagagaatc attgatgaga tccgggattt gaatcagaaa 2220
 ctgcaactgg aacaggagag gctcagctct gattataaca agctgaaaat agaggaccag 2280
 gagagagaag tgaaactgga gaagctccta ttgctcaatg acaaaaggga gcaagccagg 2340
 gaggacctca agggactgga ggagactgtg tctatagaac tccagaccct tcataacctg 2400
 cgcaaactct tcgtccagga tttgacaacc cgggtgaaaa agagtgtgga gctggacagc 2460
 gacgatggag ggggcagcgc tgctcagaag cagaagatct ccttcctgga gaacaacctg 2520
 gaacagctta ccaaggtgca caagcagctg gtccgggaca atgcagattt gcgctgtgaa 2580
 ctccccaagc tggagaagag gcttcgtgct accgcagaac gcgtcaaggc cttggagagt 2640
 gcgctgaaag aggccaagga gaatgccatg agggaccgaa aacgctacca gcaggaagta 2700
 gatcgcatca aggaggctgt gcgagccaag aacatggcca ggagggcaca ttcggctcag 2760
 atcgccaagc ccattccgcc aggccattac ccagcatcat ctccgacagc tgtccatgcc 2820
 gtccgaggag gaggaggtgg ctcttcaaac tctactact accagaaa 2868

<210> 201

<211> 183

<212> DNA

<213> Mus musculus

<400> 201

ggcagcgtg ctcagaagca gaagatctcc ttcctggaga acaacctgga acagcttacc 60
 aaggtgcaca agcagctggc cggggacaat gcagatttgc gctgtgaact cccaagctg 120
 gagaagaggc ttcgtgctac cgcagaacgc gtcaaggcct tggagagtgc gctgaaagag 180
 gcc 183

<210> 202

<211> 183

<212> DNA

<213> Mus musculus

<400> 202
 ggcagcgctg ctcagaagca gaagatctcc ttcctggaga acaacctgga acagcttacc 60
 aaggtgcaca agcagccggt ccgggacaat gcagatttgc gctgtgaact cccaagctg 120
 gagaagaggc ttcgtgctac cgcagaacgc gtcaaggcct tggagagtgc gctgaaagag 180
 gcc 183

<210> 203
 <211> 183
 <212> DNA
 <213> Mus musculus

<400> 203
 ggcagcgctg ctcagaagca gaagatctcc ttcctggaga acaacctgga acagcttacc 60
 aaggtgcaca agcagctggt ccgggacaat gcagatttgc gctgtgaact cccaagctg 120
 gagaagaggc ttcgtgctac cgcaaaacgc gtcaaggcct tggagagtgc gctgaaagat 180
 gcc 183

<210> 204
 <211> 192
 <212> DNA
 <213> Mus musculus

<400> 204
 ggcagcgctg ctcagaagca gaagatctcc ttcctggaga acaacctgga acagcttacc 60
 aaggtgcaca agcagctggt ccgggacaat gcagatttgc gctgtgaact cccaagctg 120
 gagaagaggc ttcgtgctac cgcaaaacgc gtcaaggcct tggtagagtgc gctgaaagag 180
 gccaaaggaga ga 192

<210> 205
 <211> 192
 <212> DNA
 <213> Mus musculus

<400> 205
 ggcagcgctg ctcagaagca gaagatctcc ttcctggaga acaacctgga acagcttacc 60
 aaggtgcaca agcagctggt ccgggacaat gcagatttgc gctgtgaact cccaagctg 120
 gagaagaggc ttcgtgctac cgcagaacgc gtcatggcct tggagagtgc gctgaaagag 180
 gccaaaggaga ga 192

<210> 206
 <211> 192
 <212> DNA
 <213> Mus musculus

<400> 206
 ggcagcgctg ctcagaagca gaagatctcc ttcctggaga acaacctgga acagcttacc 60
 aaggtgcaca agcagctggt ccgggacaat gcagatttgc gctgtgaact cccaagctg 120
 gagaagaggc ttcgtgctac cgcagaacgc gtcaaggcct tggagagtgc gctgaaagag 180
 gccaaaggaga ga 192

<210> 207
 <211> 192
 <212> DNA
 <213> Mus musculus

<400> 207
 ggacgagctg ctcagaagca gaagatctcc ttcctggaga accacctgga acagcttacc 60
 aaggtgcaca agctgctggt ccgggacaat gcagatttgc gctgtgaact cccaagctg 120
 gagaagaggc ttcgtgctac cgcagaacgc gtcaaggcct tggagagtgc gctgaaagag 180
 gccaaaggaga ga 192

<210> 208
 <211> 162
 <212> DNA
 <213> Mus musculus

<400> 208
 ctggaacagc ttaccaaggt gcacaagcag ctggtccggg acaatgcaga tttgcgctgt 60
 gaactcccca agctggagaa gaggttctgt gctaccgcag aacgcgtcaa ggccttggag 120
 agtgcgctga aagaggccaa ggagaatgcc atgagagaca ga 162

<210> 209
 <211> 162
 <212> DNA
 <213> Mus musculus

<400> 209
 ctggaacagc ttaccagggt gcacaagcag ctggtccggg acaatgcaga tttgcgctat 60
 gaactccaca agctggagaa gaggttctgt gctaccgcag aacgcgtcaa ggccttggag 120
 agtgcgctga aagaggccaa ggagaatgcc atgagagaca ga 162

<210> 210
 <211> 162
 <212> DNA
 <213> Mus musculus

<400> 210
 ctggaacagc ttaccaaggt gcacaagcag ctggtccggg acaatgcaga tttgcgctgt 60
 gaactcccca agctggagaa gaggttctgt gctaccgcaa aacgcgtcaa ggccttggag 120
 agtgcgctga aagaggccaa ggagaatgcc atgagagaca ga 162

<210> 211
 <211> 162
 <212> DNA
 <213> Mus musculus

<400> 211
 ctggaacagc ttaccaaggt gcacaagcag ctggtccagg acaatgcaga tttgcgctgt 60
 gaactcccca agctggagaa gaggttctgt gctaccgcag aacgcgtcaa ggccttggag 120
 agtgcgctga aagaggccaa ggagaatgcc atgagagaca ga 162

<210> 212
 <211> 184
 <212> DNA
 <213> Mus musculus

<400> 212
 ctccttcctg gataacaacc tggaacagct taccaaggtg cacaagcagc tgggtccggga 60
 caatgcagat ttgcgctgtg aactccccag gctggagaag atgcttcgtg ctaccgcaga 120
 acgcgtcaag gccttggaga gtgcgctgaa agaggccaag gagaatgcca tgagtgcgcg 180
 gaaa 184

<210> 213
 <211> 162
 <212> DNA
 <213> Mus musculus

<400> 213
 ctggaacagc ttaccaaggt gcacaagcag ctgggtccggg acaatgcaga tttgcgctgt 60
 gaactcccca agctggagaa gaggtctcgt gctaccgcaa aacgcgtcaa ggccttggag 120
 agtgcgctga aagaggccaa ggagaatgcc atgagagaca ga 162

<210> 214
 <211> 147
 <212> DNA
 <213> Mus musculus

<400> 214
 gcaaagacca tcaagaatac agtctctgtg aacttgggaac taacagcaga agagtgggaag 60
 aaagaatatg aaaaagagaa agagaagaac aaggccttga agagtgtcct ccagcatctg 120
 gagatggagc tgaacaggtg gagggag 147

<210> 215
 <211> 153
 <212> DNA
 <213> Mus musculus

<400> 215
 cagagagcaa agaccatcaa taatacagtc tctgtgaact tggaactaac agcagaagag 60
 tggaaaaaga gatatgaaaa agagaaagag aagaacaagg ccttgaagag tgtcctccag 120
 catctggaga tggagctgaa caggtggagg agg 153

<210> 216
 <211> 146
 <212> DNA
 <213> Mus musculus

<400> 216
 cagagagcaa aggccatcaa gaatacagtc tctgtgaact tggaactaac agcagaagag 60
 tggaagaaga aatatgaaaa agagaaagag aagaacaagg ccttgaagaa tgtcctccag 120

catctggaga tggagctgaa caggtg

146

<210> 217

<211> 210

<212> DNA

<213> Mus musculus

<400> 217

tgctgttccc	cttcagtctt	caatgaagcc	gagaccaagt	ccacgctgat	gtttggacag	60
agagcaaaga	ccatcaagaa	tacagtctct	gtgaacttgg	aactaacagc	agaagagtgg	120
aaaaagaaat	atgaaaaaga	gaaagagaag	aacaaggcct	tgaagagtgt	cctccagcat	180
ctggagatgg	agctgaacag	gtggaggaat				210

<210> 218

<211> 3081

<212> DNA

<213> Mus musculus

<400> 218

atggcggaga	ctaacaacga	atgcagcatc	aaggtgcttt	gccgatttcg	gcccctgaac	60
caggccgaga	ttctgcgggg	ggacaagtgc	atccccattt	tccaagggga	cgacagcgtc	120
attattgggg	gaaagccata	tgtctttgac	cgcgtcttcc	cccaaacac	cactcaggag	180
caggtttacc	acgcctgtgc	catgcagatc	gtcaaagacg	tccttgctgg	ttacaatggc	240
acaatcttcg	cttatggaca	gacatcctca	gggaaaacgc	ataccatgga	ggggaagctg	300
cacgaccctc	agctgatggg	catcattccc	cggatcgctc	gagacatctt	caaccacatc	360
tactccatgg	atgagaacct	tgaattccac	attaaggtat	cttacttcga	gatttacctg	420
gataagatcc	gtgacctttt	ggatgtgacc	aagacgaacc	tgtccgtgca	tgaggacaaa	480
aaccgggtgc	cgtttgtcaa	gggttgtacc	gaacgcittg	tgtccagccc	agaggagatt	540
ctggatgtga	tcgatgaggg	gaagtccaac	cgtcacgtag	ctgtcaccaa	catgaacgag	600
cacagttctc	ggagccacag	catcttcctc	atcaacatca	agcaggagaa	cgtagagacc	660
gagcagaagc	tcagcgggaa	gctgtacctc	gtggatctgg	ccggaagcga	gaaggtcagc	720
aagacagggg	cagagggagc	cgttctggac	gaggcaaaga	atatcaacaa	gtcgtgtcgc	780
gccctgggga	acgtgatctc	tgcactggca	gagggcacca	aaagctacgt	gccgtaccgc	840
gacacgaaaa	tgacgaggat	tctccaggac	tctctggggg	ggaactgcag	gactaccatg	900
ttcatctgct	gctcgccgtc	cagctacaat	gacgcagaga	ccaagtccac	gctcatgttt	960
ggacagcggg	cgaagaccat	caagaacact	gcctcagtga	atctggagct	gactgctgag	1020
cagtgggaaga	agaagtatga	gaaggagaag	gagaagacca	aggcccagaa	ggagacaatt	1080
gcgaacgtag	aggctgagct	tagccggtgg	cgcaatggag	agaatgtgcc	tgagactgag	1140
cgcctggctg	gagaggactc	agctctggga	gctgagctct	gcgaggagac	ccctgtgaat	1200
gacaactcat	ccatttgtgt	acgcatcgca	cctgaggaaa	ggcagaaata	tgaggaagag	1260
atccgccgtc	tctacaagca	gcttgatgac	aaggatgatg	agatcaacca	gcagagccag	1320
ctcattgaga	agctgaagca	gcagatgctg	gaccaggaag	agctgctcgt	gtccactcgg	1380
ggagacaacg	agaaggtcca	gcgggagctt	agccacctgc	agtccgagaa	cgatgctgcg	1440
aaggacgagg	tgaaggaagt	gctgcaggcc	ctagaggagc	tggcgggtcaa	ctacgaccag	1500
aagtcccagg	aggtggagga	gaagagccag	cagaaccagc	tgctggtgga	cgagctgtcc	1560
cagaaagtgg	ccaccatgct	gtccctggag	tccgagctac	agcggctcca	ggaggtcagt	1620
ggacaccagc	gaaagcggat	cgctgaggtg	ctgaatgggc	tgatgaggga	cctgagttag	1680
ttcagtgtca	tcgtgggcaa	cggcgagatt	aagctgcccg	tggagatcag	tggggccatc	1740
gaggaggagt	tcacggtggc	ccggctctac	atcagcaaga	tcaagtcgga	ggtgaagtcc	1800
gtggttaagc	gatgtcggca	gctggagaac	ctccaggtgg	agtgtcatcg	caagatggag	1860

```

gtgaccggta gggagctgtc atcttgccaa ctgctcatct cacagcatga ggccaagatc 1920
cgttcactca cggagtacat gcagactgtg gagttgaaga aacggcacct ggaagagtcc 1980
tacgactccc tgagcgatga gcttgccagg ctccaggcgc acgaaactgt acacgaggta 2040
gctctgaaag acaaggagcc agacacacag gacgcggagg aggtgaagaa ggccctggaa 2100
ctacagatgg agaatcaccg tgaggcccat caccggcagc tggcccgccct ccgggatgag 2160
attaatgaga aacagaaaac cattgatgag ctgaaagacc tgaaccagaa gctccagtta 2220
gagctggaga agcttcaggc cgactatgag aggctgaaga atgaagagaa cgagaagagc 2280
gccaaagctcc aggagctgac atttctgtat gagcgacatg agcagtccaa gcaggacctc 2340
aaggggctgg aggagacagt tgcccgtgaa ctccagaccc tccacaacct tcgcaagctg 2400
ttcgttcaag acgtcacgac tcgagtcaag aaaagtgcag aaatggagcc cgaggacagt 2460
ggggggattc attcccaaaa gcagaagatc tcctttcttg agaacaacct ggaacagctt 2520
acaaaggttc acaaacagct ggtacgtgac aatgcagatc tgcgttgtga gcttcctaaa 2580
ttggaaaaac gacttcgggc tacggctgag agagttaagg ccctggaggg tgcactgaag 2640
gaggccaagg agggcgctat gaaggacaag cgtagatacc agcaggagggt ggaccgcatc 2700
aaagaagccg tgcggtacaa gagctccggc aagcggggcc attctgcca gatcgctaag 2760
cctgtgaggc ctggccacta tcctgcctcc tcaccacca acccctacgg caccgggagc 2820
cccagtgta tcagctacac caacaacctc ttccagaact accagaacct gcacctgcag 2880
gctgcgccta gctccacttc agatatgtac tttgccagca gcggacgcac atctgttgcc 2940
cccttggctt cctaccagaa ggccaacatg gacaatggaa atgccacaga tatcaacgac 3000
aacaggagtg acctgccgtg tggctatgag gctgaggacc aggccaagct tttccctctc 3060
caccaagaga cagcagccag c 3081

```

<210> 219

<211> 158

<212> DNA

<213> Mus musculus

<400> 219

```

atctcctttc ttaagaacaa cctggaacgg cttacaaaag ttcacaaaca gctggtacgt 60
gacaatgcag atctgcgttg tgagcttcct.aaattggaaa aacgacttcg ggctacggct 120
gagagagtta aggccctgga gggcgcacta aaaggagg 158

```

<210> 220

<211> 177

<212> DNA

<213> Mus musculus

<400> 220

```

caaaagcaga agatctcctt tcttgaggac aacctggaac agcttacaaa ggttcacaaa 60
cagctggtac gtgacaatgc agatctgcgt tgtgagcttc ctaaattgga aaaacgactt 120
cgggctacgg ctgagagagt taaggccctg gaggggtgcac tgaaggaggg caaggag 177

```

<210> 221

<211> 186

<212> DNA

<213> Mus musculus

<400> 221

```

cattcccaaa agcagaagat ctcttttctt gagaacaacc tggaacagct tacaaaggtt 60
cacaaacagc tgggtacgtga caatgcagat ctgcgttgtg agcttcctaa attggaaaaa 120

```

caacttcggg ctacggctga gagagttaag gctctggagg gtacactgaa ggaggccaag 180
gagggg 186

<210> 222
<211> 186
<212> DNA
<213> Mus musculus

<400> 222
cgaatcccct cctttcttga aaacaacctg gaacagctta caaagggttca caaacagctg 60
gtacgtgaca atgcagattt acgttgtgag cttcctaaat tggaaaaacg acttcgggct 120
acggctgaga gagttaaggc cctggagggt gcaactgaagg aggccaagga gggcgctatg 180
aaggac 186

<210> 223
<211> 180
<212> DNA
<213> Mus musculus

<400> 223
ctcctttctt gagaacaacc tggaaacagct tacaaggtt cacaacagc tgggtacgtga 60
caatgcagat ctgcgttgtg agcttcctaa attggaaaaa cgacttcggg ctacggctga 120
gagagttaag gccctggagg gtgcactgaa ggaggccaag gagggcgcta tgaaggacga 180

<210> 224
<211> 37
<212> DNA
<213> Mus musculus

<400> 224
cagaaatatg aggaagagat ccgccgtctc tacaagc 37

<210> 225
<211> 843
<212> DNA
<213> Mus musculus

<400> 225
atggctacaa actttctagc gcatgagaag atctggtttg acaagtttaa atatgatgat 60
gcagaaagga gattctatga gcagatgaac gggcctgtga cctccggctc ccgccaggag 120
aatggtgccca gcgtgatcct ccgagacatt gcaagagcca gagagaacat ccagaaatcc 180
ttggctggaa gctcaggccc tggagcctcc agtggacctg gtggagacca cagtgcgctc 240
attgtgagga ttaccagtct ggaagtggag aaccagaacc ttcgaggcgt ggtgcaagat 300
ttgcagcagg ccatttccaa gttggaggcc cggctgagct ctctagagaa gagttcacct 360
actccccgag ccacggcccc acagacccaa catgtctctc ctatgcgtca agtggagccc 420
ccaaccaaga aaggagccac accagcagag gacgatgagg acaaggacat tgacctgttc 480
ggcagtgcag aggaggaaga agataaggag gctgcccgac tacgggagga gaggctacgc 540
cagtacgcag agaagaaggc caagaagccc aactgggtgg ccaaaccctc catccttttg 600
gatgttaaac cttgggatga tgagactgac atggcccagc tagagacttg tgtgcgttcc 660
atccaattgg acgggctggt ttggggggcc tccaagcttg tgccctgttg ctatggcatc 720

cggaagctgc agatccagtg tgtggtggag gatgacaaag tgggcaccga cttgctcgag 780
gaggagatca ccaaatttga ggagcatgtg cagagtgtcg acatcgacagc tticgacaag 840
atc 843

<210> 226
<211> 219
<212> DNA
<213> Mus musculus

<400> 226
gagctcattg tgaggattac cagtctggaa gtggagaacc agaaccttcg aggcgtggtg 60
caagatttgc agcaggccat ttccaagttg gaggcccggc tgagctctct agagaagagt 120
tcacctactc cccgagccac ggccccacag acccaacatg tctctcctat gcgtcaagtg 180
gagcccccaa ccaagaaagg agccacacca gcagagggtg 219

<210> 227
<211> 200
<212> DNA
<213> Mus musculus

<400> 227
attaccagtc tggaagtgga gaaccaaacc cttcgaggcg tgggtgcaaga tttgcagcag 60
gccatttcca agttggaggc ccggctgagc tctctagaga agagttcacc tactccccga 120
gccacgacct cacagacca acatgtctct cctatgcgtc aagtggagcc cccaaccaag 180
aaaggagcca caccagcaga 200

<210> 228
<211> 268
<212> DNA
<213> Mus musculus

<220>
<221> Unsure
<222> (172)

<400> 228
agaccacagt gagctcattg tgaggattac cagtctggaa gtggagaacc agaaccttcg 60
aggcgtggtg caagatttgc agcaggccat ttccaagttg gaggcccggc tgagctctct 120
agagaagagt tcacctactc cccgagccac ggccccacag acccaacatg tntttccttt 180
gcgtcaagtg gagcccccaa ccaagaaagg agccacacca gcagaggacg atgaggacaa 240
ggacattgac ctgttcggca gaaacgag 268

<210> 229
<211> 356
<212> DNA
<213> Mus musculus

<400> 229
gagcagatga acgggcctgt gacctccagc tcccgccagg agaatggtgc cagcgtgatc 60
ctccgagaca ttgcaagacc cagagagaac atccagaaat ccttggctgg aagctcaggc 120

cctggagcct ccagtggacc tgggtggagac cacagtgagc tcattgtgag gattaccagt 180
 ctggaagtgg agaaccagaa ccttcgaggc gtggtgcaag atttgcagca ggccatttcc 240
 aagttggagg. cccggctgag ctctctagag aagagttcac ctactccccg agccacggcc 300
 ccacagaccc aacatgtctc tcccctgcgt caagtggagc ccccaaccaa gagagg 356

<210> 230

<211> 2547

<212> DNA

<213> Mus musculus

<400> 230

atgagctaca cgctggactc gctgggcaac ccgtccgcct accggcgcgt tccaaccgag 60
 acccggtcca gcttcagccg cgtgagcggg tccccgtcca gcggcttccg ctcgcagtcc 120
 tgggtcccgcg gctcgcccag caccgtgtcc tcctcctaca cgcgagcgcg ggctcgccccg 180
 cgtctcgcct acagctcggc tatgctcagc tcggccgaga gcagcctcga cttcagccag 240
 tcctcgtcgc tgctcaacgg cggctccggc ggcgactaca aactgtcccg ctctaacgag 300
 aaagagcagc tgcaggggct gaacgaccgc ttcgccggct acatcgagaa agtgactac 360
 ttggaacaac agaacaagga gatcgaagca gagatccagg cactgcggca gaagcaggcc 420
 tcgcacgccc agctgggtga tgcttacgac caggagatcc gagagctgcg cgccaccctc 480
 gagatgggtga accacgagaa ggctcaagtg cagctggact ccgatcactt ggaggaagac 540
 atccaccggc tcaaggagcg cttcgaggag gaggcgcggc tgcgggacga caccgaggct 600
 gccattcgcg cgctgcgcaa agacatcgaa gagtcgtcga tggttaaggt ggagctggac 660
 aagaagggtgc agtcgctgca ggatgagggtg gctttcctgc ggcgtaatca cgaagaggag 720
 gtggccgacc tgctgggtca gatccaggcg tcgcacatca cggtagagcg caaagattac 780
 ctgaagacag acatctccac ggcgctgaag gagatccgct cccagctcga gtgtcactca 840
 gaccagaaca tgcaccaggc cgaagagtgg ttcaaatgcc gctacgcaa gctcaccgag 900
 gcggccgagc agaacaagga ggccattcgc tctgccaaag aagagatcgc cgagtaccgg 960
 cgccagctgc agtccaagag catcgagctc gagtcgggtg gaggcactaa ggagtccttg 1020
 gaacggcagc tcagcgacat cgaggagcgc cacaaccacg acctcagcag ctaccaggac 1080
 accatccagc agttggaaaa tgaacttcgg ggaaccaagt gggaaatggc tcgtcatttg 1140
 cgagaatacc aggatctcct taacgtcaag atggccctgg acatcgagat cgccgcgtac 1200
 aggaaactcc tagaggggga agagaccaga tttagcacat tttcaggaag catcaccggg 1260
 cctctgtaca cacaccgaca gccctcagtc acaatatcca gtaagattca gaagaccaa 1320
 gtcgaggccc ccaagctcaa ggtccaacac aaatttgttg aggagatcat cgaagaaact 1380
 aaagtggag atgagaagtc agaaatggaa gaaacctca cagccatcgc agaggagtgtg 1440
 gcagcctccg ccaaagagga gaaggaagag gccgaagaaa aggaggagga accagaagcc 1500
 gaaaagtctc ccgtgaagtc tcctgaggct aaggaagagg aggaggaagg ggaaggagg 1560
 gaagaagagg aaggccagga ggaagaagag gaggaagatg aaggtgtcaa gtcagaccag 1620
 gcagaagagg ggggatctga gaaggaaggc tcagtgaaa aagatgaagg tgagcaggaa 1680
 gaagaagaag gagaaaccga ggcagaaggt gaaggagagg aagcagaagc taaggaggaa 1740
 aagaaaattg agggaaaggt tgaggaaagt gctgtcaagg aggaaatcaa ggctcgagaag 1800
 cctgagaaaag ccaaatcccc tatgcccata tcaccgtgg aagaagtaa gccaaaacca 1860
 gaggccaagg ccgggaaggg tgagcagaag gaggaagaga aagttgagga agagaagaag 1920
 gaagtcacca aagaatcacc caaggaagag aaggtggaga aaaaggagga gaagccaaaa 1980
 gatgttgcag ataaaaagaa ggccgagtcc ccggtgaaa agaaggctgt ggaggaggtg 2040
 atcaccatca gcaagtcggt aaaggtgagc ctggagaaa acaccaaaga ggagaagccg 2100
 cagccgcagg agaaggtgaa ggagaaggca gaggaggagg ggggcagtga ggaggaaggg 2160
 agtgaccgta gcccgcagga gtccaagaag gaagacatag ctatcaatgg ggaggtggaa 2220
 ggaaaagagg aggaggagca ggaaactcag gagaagggca gtgggcggga ggaggagaaa 2280
 ggggtggtca ctaatggctt agatgtgagc cctgcagagg agaagaaagg agaggatagc 2340

agtgaatgata aagtgggtgt caccaagaag gtagaaaaga tcaccagcga gggaggcgat 2400
 ggtgctacca aatacatcac caaatctgta accgtcactc aaaagggtga agagcatgag 2460
 gagacctttg aggagaagct ggtctcaact aaaaaggttag aaaaggtcac ttcacacgcc 2520
 atagtcaagg aagtcacca ggggtgac 2547

<210> 231
 <211> 150
 <212> DNA
 <213> Mus musculus

<400> 231
 agctaccagg acaccatcca gcagttggaa aatgaacttc ggggaaccaa gtgggaaatg 60
 gctcgtcatt tgcgagaata ccaggatctc cttaacgtca agatggccct ggacatcgag 120
 atcgccgcgt acaggagact cctagagggg 150

<210> 232
 <211> 167
 <212> DNA
 <213> Mus musculus

<400> 232
 cacgacctca gcagctacca ggacaccatc cagcagttgg aaaatgaact tcggggaacc 60
 aagtgggaaa tggctcgtca ttgctgagaa taccaggatc tccttaacgt caagatggcc 120
 ctggacatcg agatcgccgc gtacaggaaa ctctagagg gggaatt 167

<210> 233
 <211> 159
 <212> DNA
 <213> Mus musculus

<400> 233
 ctacgagct accaggacac catccagcag ttggaaaatg aacttcgggg aaccaagtgg 60
 gaaatggctc gtcatttgcg agaataccag gatctcctta acgtcaagat ggccctggac 120
 atcgagatcg ccgcgtacag gaaactccta gagggagggt 159

<210> 234
 <211> 116
 <212> DNA
 <213> Mus musculus

<400> 234
 cttcggggaa ccaagtggga aatggctcgt catttgcgag aataccagga tctccttaac 60
 gtcaagatgg ccctggacat cgagatcgcc gcgtacagga aactcctaga ggggga 116

<210> 235
 <211> 2988
 <212> DNA
 <213> Mus musculus

<400> 235

atgaagcgca	tcttctcctg	ctccagttca	caagtggcgg	tggagaaatg	gaaccgacgt	60
gatcagaagc	tgctggaggc	ggtgcagcgg	ggggacgtgg	gacgcgtggc	tgccttggcc	120
tctaggaagt	cagcccgacc	caccaaacta	gactcaaatg	gccagtcccc	gttccatctg	180
gcagcctcca	aaggcctgac	agagtgtctg	acaatactgc	ttgcaaattg	ggctgatatc	240
aacagcaaga	acgaggacgg	aagcactgcc	cttcatttgg	ccaccatctc	ctgtcagcca	300
cagtgtgtga	aggtcttgc	tcagcacggg	gctaataaag	atgctgtgga	tgcagaaaat	360
cgcagtccat	tacactgggc	agcctcctct	ggctgcgcct	caagtgtcct	cctgtgtgtg	420
gaccacgaag	ccttcctgga	cgtgctggat	aatgatggac	gcacaccctt	gatgattgca	480
tcgctgggtg	gtcatgcagc	tatctgctca	cagctgttgc	agagaggtgc	ccgagttaat	540
gtcacagaca	aggatgacaa	atcagctttg	atcctggcct	gtgagaaagg	cagcgctgag	600
gtggccgagc	tgctcctgag	ccatggagcg	gacgctggag	cggtggacag	tttgggacac	660
aacgctcttc	attatgcttt	gcgtacacaa	gacaaggagc	tgtggaggct	gttacagcag	720
gccctgaacc	ggcggcgagg	aggcggtcat	ggactggttc	aacaccaga	tcaccatctt	780
caggcctctt	catgtgagcc	tcgggtggga	tctcctccta	agaactcacg	gaaagtggag	840
cctgaggaag	agcaggagga	ggagggggag	gagcgggtgc	cagaagagt	gaggtggaag	900
ttcgaggagg	agcagaggaa	agttcatcag	ctggagcagg	agctcgtgcg	aaagacagat	960
gagtgaagg	ctcacgctgc	agccttctca	agcctagagg	agcagattcg	agagcaagcg	1020
caagaactag	gccatctcct	agtgaagaa	ccgggagctc	caggaaatca	aggccctggg	1080
ctccggcctg	agggagatgg	tatggaggag	ggttgtcccc	tgaacctgct	ggctgagcgg	1140
atccaagagc	tgaagaagca	gcagaaggca	ctggctacaa	taaacccaac	attagttccc	1200
aagagagctg	aagaattagc	cccggctgag	atccatcatg	aagtacacag	aaagtcccaa	1260
ccagagcagg	ggctgcccc	gggcccgaat	tcagaaacca	ccgggaaagc	cacaggacag	1320
caaccaaaca	ccaatggggg	gcagaacctt	ggcctccaga	acactgagca	ggtgtgtgct	1380
ggccagaagg	agaggacccc	agctccaggg	actgaaacag	caggcacagt	gggagaacca	1440
gtgggcatag	ccatgaatca	gctcctccta	cagctaaggg	aagagctggc	tgcagtgtgg	1500
cgagaaaagg	atgctgccag	aggggctttg	tcaagaccag	ttctggaggg	agccctgggg	1560
actcccagag	ctgaggctgc	agcagctgcc	tgggaaaaga	tggaagccag	gcttgagagg	1620
gtgctggtaa	ggttagatgg	agcaaagatg	ggactgcatt	tgaacctga	ggtccctgtc	1680
caggggtcca	gagacggagc	cccgaaggca	gtcccgggat	gctctaaaga	gcaggaagaa	1740
aagaaggctc	ttggaaccag	aggagagccc	ttagggggcc	ctggaaaaga	acaggcctta	1800
ggaggaggcc	tggcaaaggg	acagctggag	aaagagggtg	cagctttgag	actgagcaat	1860
agcaacttgc	tggaggaatt	gggagagtgt	gggcgcgaga	gacaacgctt	gcagggagag	1920
ctgcagtctt	tgaccagag	gctacaccgg	gagtttgtgc	ccaagcccga	ggcacaggct	1980
cagctacagc	agttgcggag	gagcgtgggg	atgttgacag	aggaactggc	catggagaag	2040
gaggccacag	ataagctgcg	caggctactg	gcctcccaga	ctagcggcct	ccaaggactg	2100
tggaaatgcc	taccccaga	cctcgtgggc	aaggggaata	cacagagtac	agctgcagaa	2160
cccctggagg	agctgcaggc	ctgcatcagc	accctgggtg	ataggcacct	tgaggctcaa	2220
cgggtgtctg	ctcggttggg	agaggaaaac	cagcagctga	ggggatcctt	ggctccctgt	2280
ggggaaccag	aggcctccct	caagggttaca	gcatccccgc	aagtggccgc	cctggaggaa	2340
gatctgggaa	tgctagagga	agagctacgg	gccgtgcagg	ccacgatgag	tgggaagagc	2400
caggagattt	gcaagctgaa	acaactgctc	taccaagcca	cggaagaagt	ggccgagctg	2460
agagctcggg	aagcagccag	cctgcgccag	cacgagaaga	cgcgaggctc	gctggtggcc	2520
caggcacagg	cttggggcca	ggagctcaaa	gtcgtgtgtg	agaagtacaa	cacagcctgt	2580
cgggaaatga	ctcgattgcg	ggacactgtg	gcggaggaac	gtcgccgcag	cgaggacctg	2640
gcggctaggg	cggcgaggca	ggagcgccag	gctggcgaga	tgcgcgggcg	ctcgagcag	2700
ttcgagaaaa	ctgctgagct	cctgaaagag	aagacaaacc	acctcatcgg	ggcttgccgg	2760
gacaaggaag	ccaagatcaa	ggagtgtgtg	aagaagctcg	agcagctttc	ggaagaagtt	2820
ctagaagtcc	ggggcgagaa	tgccacctc	gccctacagc	tgcaggactc	ccagaagaac	2880
cacgaagaga	tcatctccac	atacaggagt	catctactga	atgctgctcg	gggctacatg	2940
gaacaagacg	tctacaacat	cctacttcga	atcctcagca	tgcaggag		2988

<210> 236
 <211> 204
 <212> DNA
 <213> Mus musculus

<400> 236
 ggccctggcaa agggacagct ggagaaagag gtgtcagctt tgagactgag caatagcaac 60
 ttgctggagg aattgggaga gttggggcgc gagagacaac gcttgcaggg agagctgcag 120
 tccttgacct agaggctaca ccgggagttt gtgccaagc ccgaggcaca ggtccagcta 180
 cagcagttgc ggaggagcgt gagg 204

<210> 237
 <211> 204
 <212> DNA
 <213> Mus musculus

<400> 237
 ggccctggcaa agggacagct ggagaaagag gtgtcagctt tgagactgag caatagcaac 60
 ttgctggagg aattgggaga gttggggcgc gagagacaac gcttgcaggg agagctgcag 120
 tccttgacct agaggctaca ccgggagttt gtgccaagc ccgaggcaca ggtccagcta 180
 cagcagttgc ggaggagcat gagg 204

<210> 238
 <211> 204
 <212> DNA
 <213> Mus musculus

<400> 238
 ggccctggcaa agggacagct ggagaaagag gtgtcagctt tgggactgag caatagcaac 60
 ttgctggagg aattgggaga gttggggcgc gagagacaac gcttgcaggg agagctgcag 120
 tccttgacct agaggctaca ccgggagttt gtaccaagc ccgaggcaca ggtcctgcta 180
 cagcagttgc ggaggagcgt gatg 204

<210> 239
 <211> 1350
 <212> DNA
 <213> Mus musculus

<400> 239
 atgatggacg tctctcggac acaaactgca gtctcaatag ttgaagagga tctaaaactt 60
 ttacagctta agctaagagc atcgatgtcc actaaatgta acctggaaga ccaaatcaag 120
 aaattagaag atgaccgcag ctcgctgcag actgctaaag ctgggttga agacgagtgc 180
 aaaactctga ggcagaaagt ggagatcctg aatgagctgt accagcagaa ggagatggcg 240
 ctgcagaaga aactgagtca agaagagtat gagcggcaag acagagagca gaggctcacg 300
 gcggccgatg agaaggtggt tctggctgca gaggaagtga aaacgtacaa gcggcgatc 360
 gaagaaatgg aagaagaatt acagaaaaca gaacgttcat ttaaaaacca gattgctgct 420
 catgagaaga aagctcatga taattggctc aaagctcgtg ctgcagagag agccatggca 480
 gaggagaaga gagaagctgc taacttaagg cacaattac tggaaatgac tcaaaagatg 540
 gcaatgaggc aagatgagcc cgtgattgta aagccgatgc caggaagacc gaacacacag 600

aaccctcccc	ggcgaggctct	gctgagccag	aatggctctt	ttggcccatc	ccctgtgagt	660
ggtggggaat	gctccccctcc	cctaccagca	gagccgcctg	ggagacctct	ctctgccaca	720
ctcagtcgaa	gagacactcc	tagaagtga	tttgggtcac	tggacaggca	tttacctcgc	780
cctcgatggc	catcagaggc	atctggcaaa	cactctgctt	ctgacccggg	tcccgtcct	840
gtggtgaaca	gcagctccag	gagctcttct	cccgttaagg	ccgtggatga	gggcaagggt	900
aatatggctc	ccaaagggcc	gcctccattt	ccaggggtgc	ctctcatggg	aggcccagtg	960
ccaccaccca	tacgatatgg	accacctccc	cagctatgtg	gtgggccttt	tgggcctcgc	1020
ccacttcctc	caccatttgt	tccaggcatg	catccaccac	taggcgtaag	agaatatgca	1080
ccaggtgttc	tgcctgggaa	acgggacctg	cctcttgatc	ctcgggaatt	tttaccagga	1140
catacaccat	ttagacctcc	aggttcactc	ggtccaagag	agttctttat	tcctggtacc	1200
cgattaccac	ctccaacca	tggtcctcag	gaatacccac	caccaccacc	tgctgtaaga	1260
gactcactgc	cttcaggccc	gagagaggaa	gccaaacctg	cctctccaag	cagtgtccag	1320
gaccgctcac	aggcttcaaa	gcccaccccc				1350

<210> 240

<211> 174

<212> DNA

<213> Mus musculus

<400> 240

cttttacagc	ttaagctaag	agcatcgatg	tccactaaat	gtaacctgga	aaaccaaate	60
aagaaattag	aagatgaccg	cagctcgctg	cagactgcta	aagctgggtt	ggaagacgag	120
tgcaaaactt	tgaggcagaa	agtggagatc	ctgaatgagc	tgtacctgca	gacg	174

<210> 241

<211> 132

<212> DNA

<213> Mus musculus

<400> 241

ctggaagacc	aatcaagaa	attagaagat	gaccgcagct	cgctgcagac	tgctaaagct	60
gggttggaag	acgagtgcaa	aactctgagg	cagaaagtgg	agatcctgaa	tgagctgtac	120
cagcagagta	ga					132

<210> 242

<211> 675

<212> DNA

<213> Mus musculus

<400> 242

cacttgagga	aggtcaagtt	ccaggccaaa	ctagaacacg	agtacatcca	caacttcaag	60
gtgctgcaag	cagctttcaa	gaagatgggt	gttgacaaaa	tcattcccgt	agagaagtta	120
gtgaaaggaa	aattccaaga	taattttgag	tttatacagt	ggtttaagaa	attctttgac	180
gcaaactatg	atggaaagga	ttacaaccct	ctgctggcgc	ggcagggcca	ggacgtagca	240
ccacctccta	accaggtga	tcagatcttc	aacaaatcca	agaaactcat	tggcacagca	300
gttccgcaga	ggacgtcccc	cacaggcccc	aagaacatgc	agacctctgg	acgactcagc	360
aacgtggctc	cgccctgcat	cctccggaag	aatccccctt	cagcccgaag	cggtggccat	420
gaggctgacg	cccagatcct	cgagcttaac	cagcagctgc	tggacttgaa	gctgaccgta	480
gacgggcttg	agaaagaacg	agatttctat	ttcagcaaat	tgcgagacat	cgagctgac	540
tgccaggaac	atgagagcga	gaacagcccc	gtcatctcgg	gcatcattgg	cattctctat	600

gccacggagg agggatttgc accccctgag gatgatgaga ttgaagaaca ccaacaggaa 660
gaccaggacg agtac 675

<210> 243
<211> 258
<212> DNA
<213> Mus musculus

<400> 243
cgaaacggtg gccatgaggc tgacgcccag atcctcgagc ttaaccagca gctgctggac 60
ttgaagctga ccgtagacgg gcttgagaga gaacgagatt tctatttcag caaattgcga 120
gacatcgagc tgatctgcca ggaacatgag agcgagaaca gccccgtcat ctcgggcatc 180
attggcattc tctatgccac ggaggaggga ttgacacccc ctgaggatga tgagattgaa 240
gaacaccaac aggaagaa 258

<210> 244
<211> 1455
<212> DNA
<213> Mus musculus

<400> 244
atgaataact ttgagtgtga accagctttc tatacttgtg tggaagtcac tgctggtaac 60
aggttatitt atcacattgt tgattcagat gaagtcagca cgaaaatitt aatggagttc 120
aataaaatga atcttcctgg agaggtgact ttcctgcctc ttaacaagtt agatgtgaga 180
gatactgcct atcctgaaac taacgatgct attcctatga tcagtaagct gaggtacaat 240
cccagatttg acaaagcttt caaacatgta ttggaaaga cactcatctg tcggagcatg 300
gaagtttcaa ctcagctggc ccgggccttc actatggact gtattacttt ggaaggtgat 360
caagtcagcc atcgagggtc tctgactgga gggtattacg acacaagaaa gtctcgactt 420
gagttacaga aagacgttag gaaggcagag gaggagctgg gtgagctgga ggctaagctc 480
aatgaaaacc tacgcaggaa cattgaaagg attaataatg aaattgacca gttgatgaac 540
caaattgcagc agatagagac ccaacaaaga aaatttaaag catccagaga tagcatatta 600
tcagagatga agatgctaaa agagaagaga cagcaatcag aaaagacctt catgccaaag 660
caacgtagct tacaaaagctt ggaggcaagt ctgcatgcta tggagtcac cagagagtca 720
ctgaaagcgg agctagggac ggatttgctt tctcaactca gtctggaaga tcagaaaaga 780
gtcgacgctc tgaatgatga aatccgtcag ctgcagcagg aaaacagaca gctgctaaat 840
gaaagaatta aactagaagg cattattact cgagtagaga cttacctgaa tgagaatctg 900
aggaaacgct tggaccaagt agaacaggaa cttaatgaac tgagagagac agaaggtggt 960
actgttctta ctgccacaac atcagaactt gaagctatta ataaaagagt aaaagatact 1020
atggcaagat cagaagattt ggacaattcc attgacaaaa cagaagctgg aattaaagag 1080
ctccagaaaa gtatggagcg ctggaaaaat atggagaaag aacacatgga tgccataaat 1140
catgatacta aagagctgga gaagatgacc aaccggcaag gcatgctgtt gaagaagaag 1200
gaggagtgtg tgaagaagat ccgggagctg gggtccctcc ccaggaagc gtttgagaag 1260
taccagacac tgagcctgaa gcagttgttt cgaaaactgg agcaatgcaa cacagagtta 1320
aagaagtaca gccacgtgaa caaaaaggct ctagatcagt ttgtgaattt ctctgagcag 1380
aaggaaaggc tgataaagcg gcaagaggaa ttggatagag gctacaaatc aatcatggaa 1440
ttgatgaaat gtact 1455

<210> 245
<211> 219
<212> DNA

<213> Mus musculus

<400> 245

cagaaaagag	tcgacgctct	gaatgatgag	atccgtcagc	tgacgcagga	aaacagacag	60
ctgctaaatg	aaagaattaa	actagaaggc	attattactc	gagtagagac	ttacctgaat	120
gagaatctga	ggaaacgctt	ggaccaagta	gaacaggaac	ttaatgaact	gagagagaca	180
gaaggtggta	ctgttcttac	tgccacaaca	tcagaaaaag			219

<210> 246

<211> 4011

<212> DNA

<213> Mus musculus

<400> 246

atgatggaga	tccagatgga	cgagggagga	ggtgtggtgg	tgtaccaaga	cgactactgc	60
tcgggctcgg	tcatgtcgga	gcgtgtgtcg	ggcctggcgg	gctccatcta	ccgcgagttc	120
gagcgcctca	ttcactgcta	tgacgaggag	gtgggtcaagg	agctcatgcc	gctgggtggtg	180
aacgtgctgg	agaaccttga	ctcgggtgctg	agcgagaacc	aggagcacga	ggtggagctg	240
gagctcctac	gcgaggacaa	cgagcagctg	ctcacgcaat	acgagcgcca	gaaggcgctg	300
cgcaaacagg	ccgaggagaa	attcatcgaa	tttgaagatg	ccttgggaaca	agagaagaaa	360
gaactccaga	tccaggtaga	acattatgag	tttcagacac	gccagctgga	gctaaaggcc	420
aaaaactatg	cagatcagat	ttcccactg	gaggaacgag	aatcggagat	gaagaaggaa	480
tacaatgccc	tgcaccagcg	gcacacagag	atgatccaga	cctatgtgga	acacattgaa	540
agatccaaga	tgcagcaagt	tgggggtagc	ggccaaacag	aaagcagcct	gcccgggcgg	600
agcaggaagg	agcgtccac	ctctctgaat	gtcttcccc	tggctgatgg	catggtacgt	660
gcacagatgg	ggggcaagct	cggtgcctgcg	ggggaccact	ggcacctgag	tgacctcggc	720
cagctacagt	ccagctccag	ctaccagtgt	ccaaacgatg	agatgtctga	gtcaggccag	780
tcctcagcag	ctgcaacacc	cagtaccaca	ggtaccaagt	ccaacacacc	cacgtcctcc	840
gtgccctcag	cagcagtcac	gccactcaac	gagagcctac	agcccctggg	ggactatgtc	900
agtgtcacia	agaacaacia	gcaggcccga	gagaagcgca	atagccgtaa	catggaggctc	960
caggtcaccc	aagagatgcg	gaacgtcagt	atcggcatgg	gcagcagtga	cgagtgggtcc	1020
gatgttcagg	acattatcga	ctccacccca	gagctggatg	tgtgtcctga	aaccgtctg	1080
gagcgcacag	gaagcagccc	aaccagggga	attgtaaaca	aagctttggg	aatcaacact	1140
gactccttgt	atcacgaact	ctccacggcg	ggatctgagg	tcacgggga	tgtggacgag	1200
ggagctgata	tcctagggga	gttttcagt	cgcatgatt	tttttggaa	gggcaaagaa	1260
gtgggggaacc	tgctgtctgga	gaactcacag	cttctagaga	caaaaaatgc	tttaaagtga	1320
gtgaagaatg	acctcattgc	taagggtgac	caactgtcag	gagaacagga	ggctcctgaag	1380
ggtgagctgg	aagcagccaa	gcaagccaaa	gtcaagctgg	agaaccgaat	caaagagctt	1440
gaagaagaac	tgaagagagt	caagtcagag	gcagtaactg	cccgccgtga	gcccagagaa	1500
gaggtggagg	atgtaagcag	ctatctctgt	acagaattgg	acaaaatccc	catggcccag	1560
cgccgacgct	tcacacgggt	ggagatggcc	cgagtgtcta	tggaaacgca	ccagtacaag	1620
gaacgcctca	tggagctgca	ggaggctgtg	aggtggactg	aaatgatcag	agcatcaagg	1680
gaacacccat	ctgtccagga	gaagaagaag	tccaccatct	ggcagttctt	tagtcgcctc	1740
ttcagctcct	catctagccc	ccctccggcc	aaacgatcct	acccatctgt	gaacattcac	1800
tacaagtcac	ccactgcagc	tggcttttagc	cagcgtcgca	gccatgcttt	gtgccagatc	1860
tcagccggca	gcaggcccct	ggagtctctc	cctgatgatg	actgcacctc	ttctgcccgg	1920
cgggagcaga	agcggggagca	gtaccgccag	gttcgtgaac	acgtgcgcaa	tgatgacggg	1980
aggctgcagg	cctgtgggtg	gagcctgcct	gccaaagtaca	agcagctgag	ccccaatgga	2040
ggccaggaag	acaccgggat	gaaaaatgtg	cctgtccctg	tgtactgtcg	ccctctggtg	2100
gagaaggacc	cttcgacaaa	gctgtggtgt	gctgtggtg	tcaacctgag	tgggtggaag	2160

ccacatgaag	aggactctag	caatggaccc	aagcctgtac	caggctcgaga	ccctctgacc	2220
tgtgaccggg	aaggagaagg	cgaacccaag	agcacacacc	catcacctga	gaagaagaag	2280
gcaaaggaaa	cccctgaggc	agatgctacc	tccagtcggg	tatggatcct	caccagcacc	2340
ctgacaacca	gcaaggtggt	gatcattgat	gccaaccagc	caggcacaat	tgtggatcag	2400
ttcacagtct	gcaatgcccc	cgctcctgtg	atctccagca	ttcctgcggc	cagtgcacgt	2460
gactatcccc	ctggggagat	gttcctagac	agtgatgtga	accctgaaga	ttcaggtgct	2520
gatggtgtgc	tggctggcat	caccctgggt	gggtgtgcta	cccgtgcaa	tgttcacgt	2580
agcaactgtt	cctcacgagg	agacacccca	gtactggaca	aggggcaggg	ggatgtggcg	2640
accactgcc	atgggaaggt	caaccctgc	caatccacag	aagaagccac	agaagccaca	2700
gaggtgccag	accctgggtc	cagcgagtca	gaagcaacga	cagtcgggcc	cgggcctctc	2760
acagagcatg	tctttactga	cccagcaccc	accccatcct	ccagcaccca	gcctgccagt	2820
gagaatgggt	cagaatccaa	tggcaccatt	gtacagcctc	aggtggagcc	cagtggggaa	2880
ctctcaacaa	caaccagtag	cgctgcaccc	actatgtggc	taggagccca	gaatggctgg	2940
ctctatgtgc	attcagcgg	agccaactgg	aagaagtgtc	tgactccat	caagctaaaa	3000
gactctgtgc	tgagcctgg	gcatgtcaaa	ggccgagtgc	tggtagctct	tgcatatggg	3060
accctggcta	tcttccatcg	tggagaggat	ggccagtggg	acctgagcaa	ctaccaccta	3120
atggacctgg	gccaccaca	ccactccatc	cgctgcatgg	ctgttgtgaa	tgaccgagtt	3180
tgggtgtggc	acaagaacaa	ggtgcatgtt	atccagccca	agacaatgca	gattgagaaa	3240
tcattttagt	cccacccaag	gcgggaaagc	caggtagctc	agctggcctg	gatcggtgat	3300
ggagtgtggg	tctctattcg	cttggattct	acccttcggc	tctaccatgc	tcacaccac	3360
cagcacctgc	aggatgtgga	cattgagccc	tatgttagca	agatgctagg	aaccggcaag	3420
ctgggcttct	ccttcgtgcg	catcacagcc	ttactcattg	caggcaaccg	tctgtgggtg	3480
ggcactggca	atggggttgt	catctccatc	cccttgactg	agactgtggt	cctgcatcga	3540
ggccagctcc	tagggctccg	agccaacaag	acatcccca	catctgggga	ggggacccgc	3600
ccagggggca	tcattcatgt	gtatggggac	gacagcagtg	acaaggccgc	cagtagtttc	3660
atcccctact	gctccatggc	acaggctcag	ctttgcttcc	atgggcaccg	tgatgctgtc	3720
aaattctttg	tctctgtgcc	aggaaatgtg	ctggccactc	tcaatggcag	tgtgctagac	3780
agcccatcag	agggccctgg	gcctgctgca	cccgtgcag	atgctgaggg	ccagaagttg	3840
aagaatgcac	tgggtgctgag	tgggtgtgaa	ggttacattg	acttccgtat	cggagacgga	3900
gaggatgatg	aaactgagga	atgtgccggg	gacgtgaacc	agacaaagcc	ctcgttgtcc	3960
aaggctgagc	gcagccacat	catcgtgtgg	cagggtgtcct	acaccctga	g	4011

<210> 247

<211> 213

<212> DNA

<213> Mus musculus

<400> 247

gagacaaaaa	atgctttaaa	tgtagtgaag	aatgacctca	ttgctaaggt	tgaccaactg	60
tcaggagAAC	aggaggtcct	gaagggtgag	ctggaagcag	ccaagcaagc	caaagtcaag	120
ctggagaacc	gaatcaaaga	gcttgaaaaa	gaactgaaga	gagtcaagtc	agaggcagta	180
actgcccgc	gtgagcccag	agaagaagtg	gat			213

<210> 248

<211> 2979

<212> DNA

<213> Mus musculus

<400> 248

atggaggcgg	cgggtgtgtag	cgaaatcgaa	cgggaggatg	gcgacagcag	ctgcggggat	60
------------	-------------	------------	------------	------------	------------	----

gtgtgtttca	tggacaaagg	cctgcacagt	atatcagagt	tatctttaga	ttcatccatt	120
catgccatca	atttgcatg	taataacatc	tccaagatct	catccattga	ccacatttgg	180
aacctacgac	atttagatct	gtcatcta	caaataagtc	aaattgaagg	cctgaacaca	240
ctgacaaagc	tatgcacttt	aaatttgtcc	tgcaatttga	tcacaagagt	ggaaggactt	300
gaagcactgg	ttaatctgac	taaactgaac	ttgtcttata	atcacataaa	tgatcttagt	360
gggttgatgc	cccttcatgg	actaaagtat	aaacttagat	atattgacct	ccatagtaat	420
tatatagata	gcatccatca	cttacttcag	tgtacagtag	gattgcactt	cctaaccaat	480
cttatttttag	agaaagatgg	agaaggtaat	cctatctgcc	ttataccagg	gtaccgagca	540
atcattctcc	agactttacc	acaactgaga	atcttagatt	gcaagaatat	atttggagag	600
ccagtaagct	tggaagaaat	aaactcatcc	catctacagt	gcttagaagg	acttttggat	660
aacttagttt	cttctgattc	ccccctgaat	ataagtgaag	atgagggtcaa	tgatgatgtg	720
tcagcaccac	caatggatgt	gttgccttct	ttgaaggaat	ttaaaagtac	accagaagac	780
aatgttttag	cctcactttt	atctgtgtgt	ccatcttctg	aaccagaaaa	aattaatcag	840
gaaaacgact	ttcagaatga	ggtgaaactt	cagaaattag	atgaccaa	cctacagctt	900
ctcaatgaaa	ctaataattc	cttaatagat	aatgttccctg	agaaagacct	cagacaaaaa	960
agagacacag	atataacttc	tgaaagtgc	tatggaaaca	gaagagagt	cagcagaaaa	1020
gttcccagga	gaacaaaaat	cccatattat	tccagaacta	ttcaaaccat	taagcaccac	1080
aataaaaaaca	atggtgcttt	tgtaagttgt	aatcgtaaaa	tgagacagcc	ttaccttaga	1140
gatttatatg	taagatcatc	tttagtaaac	tgtaataact	tacgagactt	agatgagcag	1200
aagactggcg	taattaaagt	agacaagaac	ttctcggaca	acagcaccta	ccggtccctc	1260
gtggaacagt	tagaccaaga	gagagagatg	cgggtggaaag	ctgagcaa	ggaaaagaaa	1320
cttatggatt	atatcgatga	gctacataag	caagcagatg	agaaaaaga	tgttcacagc	1380
caggctctca	ttaccacaga	tagactaaag	gatgctat	ttaggagag	acattgcaag	1440
gctcaacttg	aaattatagt	tcacagactt	caaatgaag	ttaaaaaact	aactattgaa	1500
ttaatgaaag	cgcgagatca	acaggaagat	cacatcagac	acctgagaac	cctggaaagg	1560
gcattggaaa	aaatggagaa	gcagaaagca	cagcagcagg	cggcacagat	aagactgac	1620
caagaggtgg	agctcaaagc	ctcagctgct	gatcgagaaa	taaacttact	tcgaacttct	1680
cttcaccaag	aaaagcagca	agtgaacaa	cttcatgaac	ttctggcggt	gaaagagcag	1740
gaacacaggc	aagaaattga	aactcggcag	tttttactg	atgctgagtt	ccaggatgca	1800
ttaactaaac	gattatgcaa	agaagaacga	aaacatgagc	aagaagtaaa	agaataccaa	1860
gaaaaaattg	atatattaaa	ccagcagtat	ttggacttag	aaaatgagtt	ccgtattgct	1920
ttaactgttg	aagctagaag	atttaaagat	gttcaggatg	gctttgaaga	tgttgcgact	1980
gagttagcga	agagtaaaca	tgctcttatt	tgggctcagc	gtaaagaaaa	tgagtcgtct	2040
tctttaatta	aagatctgac	atgtatggtg	aaggaacaga	agacaaagct	ctccgaagtc	2100
tgcaaaactga	agcaggaagc	agcagccaat	ttacagaatc	aatcaacac	tcttgaaatt	2160
ttgattgaag	atgacaagca	gaagagcatt	caaatagaac	ttctcaaaca	tgaaaaaacc	2220
cagctgattt	ctgagctggc	agccaaagag	tactgattt	atggcttacg	gactgagaga	2280
aaagtatggg	gacaggaact	ggcatgtcag	agctcgacac	tatcccagag	tcgtgggaaa	2340
ttagaagccc	agattgaaag	tttatgcaga	gaaaatgaat	ctctgagaaa	aagccatgaa	2400
agtgactgtg	atgcattgag	aataaagtgc	aagatcattg	aagacaaaaa	tgaaaccatc	2460
cggaaactaa	aagacagttt	acaagaaaaa	gatgggcaaa	tcaaattgct	acaagaacag	2520
atcgctctca	tcgaaaagtg	ttctcaagag	caacttaatg	aaaagtctcc	acaactagat	2580
tctatagtgt	agaaactaga	gagacacaat	gagagaaagg	aaaaattaaa	gcaacagttg	2640
aaagcaaagg	aattagaact	tgaagaaatc	agaaaagctt	acagcacact	aaataagaaa	2700
tggcatgata	aaggagaact	actctctcat	cttgaaatgc	aagtaaaaaga	agtaaaaagaa	2760
aaatttgaag	acaaggaaag	gaaactgaaa	gcagagagag	acaaaagtct	tgagctacaa	2820
aaggatgcaa	tggaagagct	tcagaacatg	gatgatgcct	ttagaagaca	agtggatgag	2880
attgtggaag	cgcaccaagc	tgaaataatg	cagctagcaa	atgagaagca	gaagtatatt	2940
gactgtgcaa	atttaaaggg	tgactatgcg	cgtggcgac			2979

<210> 249
 <211> 156
 <212> DNA
 <213> Mus musculus

<400> 249
 cacagtcagg ctctcattac cacagataga ctaaaggatg ctatttttaa ggagagacat 60
 tgcaaggctc aacttgaaat tatagttcac agacttcaaa atgaagttaa aaaactaact 120
 attgaattaa tgaaagcgcg agatcaacag gaagat 156

<210> 250
 <211> 1209
 <212> DNA
 <213> Mus musculus

<400> 250
 ctgggtacca tgccacgttt ctcttgtct cgaatgactc ctccactccc tgccagggtg 60
 gacttctccc tggccggggc gctcaatgct ggcttcaagg agacacgggc gagcgagcgt 120
 gcagagatga tggagctcaa tgaccgcttt gctagctaca tcgagaaggc ccgcttcctg 180
 gaacagcaaa acaaggcgct ggcagctgaa ctgaaccagc ttcgagccaa ggagcccacc 240
 aaactggctg atgtctacca ggcggagctt cgggagctgc ggctgcggct ggaccagctt 300
 acggccaaca gtgcccggct ggaggtggag agggacaact ttgcacagga cctcggcacc 360
 ctgaggcaga agctccaaga tgaaccaac ctgaggctgg aggcagagaa caacctggct 420
 gcgtatagac aggaggcaca tgaagccacc ctggctcgtg tggatttga gagaaagggt 480
 gaatcgctgg aggaggagat ccagttctta aggaagatct atgaggagga agttcgagat 540
 ctccgggagc agctggcca acagcaggct cacgtggaga tggatgtggc caagccagac 600
 ctacagcgg ccctgagaga gattcgcact caatacgagg cagtggccac cagtaacatg 660
 caagagacag aggagtggta tcggtctaag tttgcagacc tcacagacgc tgcgtcccgc 720
 aacgcagagc tcctccgcca agccaaacac gaagctaacg actatcgccg ccaactgcag 780
 gccttgacct gcgatctgga gtccctccgc ggcacgaacg agtccctaga gcggcaaatg 840
 cgccaacagg aagagcgcca tgcgcgggag tcggccagtt accaggaggc acttgctcgg 900
 ctggaggagg agggccaaag cctcaaggag gagatggccc gccacctgca ggagtaccag 960
 gatctactca acgttaagct agccctggac atcgagatcg ccacctacag gaaattgctg 1020
 gagggcgaag aaaaccgcat caccattcct gtacagactt tctccaacct ccagatccga 1080
 gaaaccagcc tggacaccaa atccgtgtca gaaggccacc tcaagaggaa catcgtggta 1140
 aagactgtgg agatgcggga tgggtgaggtc attaaggact cgaagcagga gcacaaggac 1200
 gtggtgatg 1209

<210> 251
 <211> 135
 <212> DNA
 <213> Mus musculus

<400> 251
 cttgctcggc tggaggagga gggccgaagc ctcaaggagg agatggcccg ccacctgcag 60
 gagtaccagg atctactcaa cgtaagcta gccctggaca tcgagatcgc cacctacagg 120
 aaattgctgg agggg 135

<210> 252

<211> 1353
 <212> DNA
 <213> Mus musculus

<400> 252
 atggcaagcc ccactctgag cccggactcc tcattctcaag aggccctgtc agcaccacc 60
 tgctcccaaa cctctgactc cgagaatctc agcccagatg agctagaact actggccaag 120
 ctcgaggagc agaaccggct cctggaagcc gactccaagt ccatgcgctc catgaatggc 180
 tcccggagga acagtggctc ctacttggtt tccagctcct cagcctcctc caacctgagc 240
 cacctggagg aggacacgtg gattctcttg ggccgaattg ccaacgagtg ggaggagtgg 300
 cggcgcagga aggaaaaact actcaaggag ctgatccgga agggcatccc acaccacttt 360
 cgggccatcg tctggcagct cctgtgcagt gccacagata tgcccgtcaa aaaccagtac 420
 tctgagctcc tcaagatgtc ctccccatgt gagaaaactca tcaggaggga tattgccgc 480
 acctaccag agcatgaatt ctcaaaggc caggacagcc tgggccagga agtcctcttc 540
 aatgtcatga aggcatatc cctggttgat cgggaggtgg gctactgcca gggcagtgcc 600
 ttcatgttg gcttactcct catgcagatg cctgaggaag aggccttctg tgtattcgtg 660
 cgactgatgc aggagtaccg gctacgggag ctcttcaagc ccagcatggc cgagctggga 720
 ctctgtatct accagtttga atacatgcta caggagcagc ttccggacct gaataccac 780
 ttccgctcac agagcttcca cacgtccatg tatgcatcgt cctggttcct tacgcttttc 840
 cttaccacct tccccctgcc tgttgccacc cgggtctttg atatctttat gtatgaggga 900
 ctggagattg tgttccgagt aggccttgcc ctgctgcaag tgaaccagac agagttgatg 960
 caactggaca tggagggcat gtcccagtac ttccagagag tcatcccca ccagtttgac 1020
 agctgccag acaagctggt cctcaaggct tatcaggtca agtacaacc taaaaagatg 1080
 aagaggctgg agaaggagta cgcagctatg aagagtaaag agatggagga gcagatcgag 1140
 atcaaaaaggc ttcgaacaga gaaccggctg ctcaaacagc ggattgagac ctagagaag 1200
 gggcagggtga cacgggcaca ggaggctgag gagaactatg tcatcaaacg ggagttggca 1260
 gtagtgagac aacagtgtag ctgactgca gaggaccttc agaaagcaca gattaccatt 1320
 cggcagttgc aagaacagca ggtaccgggc ggt 1353

<210> 253
 <211> 312
 <212> DNA
 <213> Mus musculus

<400> 253
 gccctgctgc aagtgaacca gacagagttg atgcaactgg acatggaggg catgtcccag 60
 tacttccaga gattcatccc ccaccagttt gacagctgcc cagacaagct ggtcctcaag 120
 gcttatcagg tcaagtacaa ccctaaaaag atgaagaggc tggagaagga gtacgcagct 180
 atgaagagta aagagatgga ggagcagatc gagatcaaaa ggcttcgaac agagaaccgg 240
 ctgctcaaac agcggattgg gaccctagag aaggagagcg cggccttggc tgatagggtt 300
 atccaggggg ca 312

<210> 254
 <211> 2889
 <212> DNA
 <213> Mus musculus

<400> 254
 atggcggacc cggcggagtg caacatcaaa gtgatgtgtc gcttcagacc tctcaacgaa 60
 tctgaagtga accgcggcga taagtacgtc gccaaattcc agggagaaga cacggtcgtg 120

atcgcggtcca	agccttatgc	atttgatcgg	gtgttccagt	caagcacatc	tcaagagcaa	180
gtgtataatg	actgtgcaaa	gaagattgtt	aaagatgtac	ttgaaggata	taatggaaca	240
atatttgcac	atggacaaac	atcctctggg	aagaccaca	cgatggaggg	taaacttcat	300
gatccagaag	gcattgggaat	tattccaaga	atagtgcgaag	atatttttaa	ttatatattac	360
tccatggatg	aaaatttggg	atttcatatt	aaggtttcat	atatttgaaat	atatttggat	420
aagataaggg	acttgttaga	tggttcaaag	actaaccttt	cagtccatga	agacaaaaac	480
cgtgttccct	atgtaaaagg	gtgcacagaa	cgtttcgtgt	gtagtccaga	tgaagtcatg	540
gataccatag	atgaaggga	atccaacaga	catgtcgcag	ttacaaatat	gaatgaacat	600
agctctagga	gtcacagcat	atttcttatt	aatgtaaaac	aagagaatac	acaaacggaa	660
caaaagctga	gtggaaaact	ttatctgggt	gatttagctg	gtagtgaaaa	ggttagtaaa	720
actggagctg	aagggtgctgt	gctggatgaa	gctaaaaaca	tcaacaagtc	actttctgct	780
cttggaaatg	ttatttctgc	tttggctgag	ggtagtacat	atgttccata	tcgagatagt	840
aaaatgacaa	gaatccttca	agattcatta	ggtggcaact	gtagaaccac	tattgttaatt	900
tgctgctctc	catcatcata	caatgagtct	gaaacaaaat	ctacactctt	atttggccaa	960
agggccaaaa	caattaagaa	cacagtctgt	gtcaatgtag	agttaactgc	ggagcagtgg	1020
aaaaagaagt	atgaaaaaga	aaaggaaaaa	aataaaactc	tacggaacac	tattcagtgg	1080
ctggaaaacg	agctaaaccg	ttggcgtaac	ggggagacag	tgcttattga	tgagcagttt	1140
gacaaagaga	aagctaattt	ggaagccttc	acagcggata	aagatattgc	tattaccagt	1200
gataaaggag	ctgctgcagt	cggaatggct	ggtagtttta	ccgatgctga	aagaagaaag	1260
tgtgaagaag	aacttgctaa	attgtataaa	caacttgatg	acaaggatga	agagattaac	1320
caacaaagcc	aattggtaga	gaaattgaag	acacaaatgc	tggatcagga	agagcttctg	1380
gcatcaacca	gaagggatca	agataatatg	caagctgaac	tgaatcgcct	ccaagcagaa	1440
aatgatgctt	ctaaagaaga	agtcaaagaa	gttttacagg	ccttagagga	actggctgtt	1500
aattatgatc	agaagtctca	ggaagttgaa	gacaaaacaa	aggaatatga	attgcttact	1560
gatgaattca	atcaaaaatc	tgcaacttta	gcaagtattg	atgctgagct	tcagaagctg	1620
aaggaaatga	ccaaccacca	gaagaaacga	gcagctgaaa	tgatggcatc	attattaaaa	1680
gaccttgcag	aaataggaat	tgctgtgggg	aataacgatg	tgaagcaacc	agaaggaact	1740
ggtatgatag	atgaagagtt	tactgttgca	agactctaca	ttagcaaaat	gaaatcagaa	1800
gtaaagacca	tggtgaaacg	ctgcaaacag	ctagaaagca	cacagactga	gagcaacaaa	1860
aaaatggaag	aaaatgagaa	agagttagca	gcatgccagc	ttcggatctc	ccaacatgaa	1920
gccaaaatca	agtcactgac	tgagtacctt	cagaatgatg	aacaaaagaa	gaggcagctg	1980
gaggagtctc	ttgattccct	tggtgaggag	ctagtccaac	tccgagcaca	agagaaagtc	2040
catgaaatgg	aaaaagagca	cttgaacaag	gttcagactg	caaatagaagt	caagcaagct	2100
gttgagcagc	agatccagag	tcacagagaa	accacacaaa	aacaaatcag	tagtttgcga	2160
gatgaagtgg	aggcaaagga	aaagctaata	actgacctcc	aagacacaaa	ccagaagatg	2220
gtgttggaga	cggaacggct	aagggtggag	catgagaggc	tgaaggctac	agaccaagag	2280
aagagcagga	agctgcacga	gctcacgggt	atgcaagaca	gacgagaaca	agcaagacaa	2340
gacttgaagg	gtttggagga	gaccgtggca	aaagaacttc	agactttaca	caacctgcgt	2400
aagctctttg	ttcaggactt	ggctaccagg	gtgaaaaaga	gcgccgaggt	cgactctgac	2460
gacactggcg	gcagtgtctg	acagaagcag	aaaatctcct	tccttgaaaa	caaccttgaa	2520
cagctcacca	aagtgcacaa	gcagtgggta	cgcgataatg	cagatcttcg	ctgtgaactt	2580
cctaagttag	agtttcggct	tagagctact	gcagaaagag	tgaaagcttt	ggagtcagcc	2640
ctgaaagaag	ccaaagaaaa	tgcatctcga	gaccgtaaac	gctatcagca	agaagtagac	2700
cggataaagg	aagcagtcag	gtcaaagaac	atggccagaa	ggggacattc	tgcccagatt	2760
gcaaagccga	tccgtcctgg	acagcatcca	gcggcctcgc	caactcacc	gggcacagtt	2820
cgtggaggag	gctcatttgt	tcagaacaac	cagccagtgg	ggcttcgtgg	tggtggaggc	2880
aagcagtcg						2889

<210> 255

<211> 135

<212> DNA

<213> Mus musculus

<400> 255

```
gtctgtgtca atgtagagtt aactgcggag cagtggaaaa agaagtatga aaaagaaaag    60
gaaaaaata aaactctacg gaacactatt cagtggctgg aaaacgagct aaaccgttgg    120
cgtaacaggg agacg                                     135
```

<210> 256

<211> 5346

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> vector CMV-FosCBPzz

<400> 256

```
atgcattagt tattaatagt aatcaattac ggggtcatta gttcatagcc catatatgga    60
gttccgcgtt acataactta cggtaaattgg cccgcctggc tgaccgcccc acgacccccg    120
cccatgacg tcaataatga cgtatgttcc catagtaacg ccaataggga ctttccattg    180
acgtcaatgg gtggagtatt tacggtaaac tgcccacttg gcagtacatc aagtgtatca    240
tatgccaaagt acgcccccta ttgacgtcaa tgacggtaaa tggcccgctt ggcattatgc    300
ccagtacatg accttatggg actttcctac ttggcagtac atctacgtat tagtcatcgc    360
tattaccatg gtgatgcggg ttggcagta catcaatggg cgtggatagc ggtttgactc    420
acgggggattt ccaagtctcc accccattga cgtcaatggg agtttgttt ggcacaaaaa    480
tcaacgggac tttccaaaat gtcgtaacaa ctccgcccc a ttgacgcaa tgggcggtag    540
gcgtgtacgg tgggaggtct atataagcag agctggttta gtgaaccgtc agatccgcta    600
gcgattacgc caagctcgaa attaacctc actaaaggga acaaaagctg gagctccacc    660
gcggtggcgg cgcgtctagc ccgggcggat cacgatcccg cgaaattaat acgactcact    720
ataggggaat tgtgagcggg taacaattcc cctctagaaa taattttgtt taactttaag    780
aaggagatat accatggcta gcatgactgg tggacagcaa atgggtcgcg gatccccggt    840
ctacgccaac ctacgcaact tcaacccggg tgcgctgagc agcggcggtg gggcgccctc    900
ctatggcgcg gccgggctgg cctttccctc gcagccgcag cagcagcagc agccgcctca    960
gccgccgcac cacttgcccc aacagatccc ggtgcagcac ccgcggctgc aagccctgaa    1020
ggaagagccg cagaccgtgc cggagatgcc gggagagacg ccgccctgt cccctatcga    1080
catggagtct caggagcggg tcaaggcaga gaggaagcgc atgaggaacc gcattgccgc    1140
ctccaagtgc cggaaaagga agctggagcg gatcgctcgg ctagaggaaa aagtgaaaac    1200
cttgaaagcg caaaactccg agctggcatc cacggccaac atgctcaggg aacaggtggc    1260
acagcttaag cagaaagtca tgaaccacgt tctcgagctc aagagaagat ggaaaaagaa    1320
tttcatagcc gtctcagcag ccaaccgctt taagaaaatc tcatcctccg gggcacttgg    1380
atcagattat gatattccaa ctactgctag cgagaatttg tattttcagg gtggtaccaa    1440
aaccgcggct cttgcgcaac acgatgaagc cgtagacaac aaattcaaca aagaacaaca    1500
aaacgcgttc tatgagatct tacatttacc taacttaaac gaagaacaac gaaacgcctt    1560
catccaaagt ttaaaagatg acccaagcca aagcgctaac cttttagcag aagctaaaaa    1620
gctaaatgat gctcaggcgc cgaaagtaga caacaaattc aacaaagaac aacaaaacgc    1680
gttctatgag atcttacatt tacctaactt aaacgaagaa caacgaaacg cttcatcca    1740
aagtttaaaa gatgaccaa gccaaagcgc taacctttta gcagaagcta aaaagctaaa    1800
tgatgctcag gcgccgaaag tagacgcgaa ttctagctct gtaccccatc accatcacca    1860
tactaaagtc gacttcgac gcccttccca acagttgcgc agcctgaatg gcgaatggag    1920
atccaatttt taagtgtata atgtgttaaa ctactgattc taattgtttg tgtattttag    1980
```

attcacagtc ccaaggctca tttcaggccc ctcaagtcctc acagtcctgtt catgatcata 2040
atcagccata ccacatttgt agagggtttta ctgtctttaa aaaacctccc acacctcccc 2100
ctgaacctga aacataaaat gaatgcaatt gttgttggtta acttgtttat tgcagcttat 2160
aatggttaca aataaagcaa tagcatcaca aatttcacaa ataaagcatt tttttcactg 2220
cattctagtt gtggtttgtc caaactcatc aatgtatctt aacgcgtaaa ttgtaagcgt 2280
taatattttg ttaaaattcg cgttaaattt ttgttaaate agctcatttt ttaaccaata 2340
ggccgaaatc ggcaaaatcc cttataaatc aaaagaatag accgagatag ggttgagtgt 2400
tgttccagtt tggaacaaga gtccactatt aaagaacgtg gactccaacg tcaaagggcg 2460
aaaaaccgtc tatcagggcg atggcccact acgtgaacca tcaccctaata caagtttttt 2520
ggggctcagg tgccgtaaag cactaaatcg gaaccctaaa gggagccccc gatttagagc 2580
ttgacgggga aagccggcga acgtggcgag aaaggaaggg aagaaagcga aaggagcggg 2640
cgctagggcg ctggcaagt tagcggtcac gctgcgcgta accaccacac ccgccgcgt 2700
taatgcgccg ctacagggcg cgtcaggtgg cacttttcgg ggaaatgtgc gcggaacccc 2760
tatttgttta tttttctaaa tacattcaaa tatgtatccg ctcatgagac aataacctg 2820
ataaatgctt caataatatt gaaaaaggaa gaatcctgag gcggaagaa ccagctgtgg 2880
aatgtgtgtc agttaggggtg tggaaagtcc ccaggctccc cagcaggcag aagtatgcaa 2940
agcatgcac tcaattagtc agcaaccagg tgtggaaagt cccagggctc cccagcaggc 3000
agaagtatgc aaagcatgca tctcaattag tcagcaacca tagtcccgcc cctaactccg 3060
cccatcccg ccctaactcc gccagttcc gccatttctc cgccccatgg ctgactaatt 3120
ttttttatit atgcagaggc cgaggccgcc tcggcctctg agctattcca gaagtagtga 3180
ggaggccttt ttggaggcct aggcttttgc aaagatcgat caagagacag gatgaggatc 3240
gtttcgcagc attgaacaag atggattgca cgcaggttct ccggccgctt gggtggagag 3300
gctattcggc tatgactggg cacaacagac aatcggtgc tctgatgcc ccgtgttccg 3360
gctgtcagcg caggggcgcc cggttctttt tgtcaagacc gacctgtccg gtgccctgaa 3420
tgaactgcaa gacgaggcag cgcggctatc gtggctggcc acgacgggcg ttccttgcgc 3480
agctgtgctc gacgttgtca ctgaagcggg aagggactgg ctgctattgg gcgaagtgcc 3540
ggggcaggat ctctgtcat ctcaccttgc tccgtccgag aaagtatcca tcatggctga 3600
tgcaatgcgg cggctgcata cgcttgatcc ggctacctgc ccattcgacc accaagcgaa 3660
acatcgcac gagcgcagc gtactcgat ggaagccggt cttgtcgatc aggatgatct 3720
ggacgaagaa catcaggggc tcgcgccagc cgaactgttc gccaggctca aggcgagcat 3780
gcccgcggc gaggatctcg tcgtgaccca tggcgatgcc tgcttgccga atatcatggt 3840
ggaaaatggc cgcttttctg gattcatcga ctgtggccgg ctgggtgtgg cggaccgcta 3900
tcaggacata gcgttggcta cccgtgatat tgctgaagaa cttggcggcg aatgggctga 3960
ccgcttctc gtgctttacg gtatcgccgc tcccgatcag cagcgcacg ccttctatcg 4020
ccttcttgac gagttcttct gagcgggact ctggggttcg aaatgaccga ccaagcgacg 4080
cccaacctgc catcacgaga tttcgattcc accgccctt tctatgaaag gttgggcttc 4140
ggaatcgtt tccgggacgc cggctggatg atcctccagc gcggggatct catgctggag 4200
ttcttcgccc accctagggg gaggctaact gaaacacgga aggagacaat accggaagga 4260
accgcgcta tgacggcaat aaaaagacag aataaaacgc acggtgttgg gtcgttgtt 4320
cataaacgcg ggggttcggc ccagggtggt cactctgtcg atacccacc gagaccccat 4380
tggggccaat acgcccgcgt ttcttcttt tccccaccc accccccaag ttcgggtgaa 4440
ggcccagggc tcgcagccaa cgtcggggcg gcaggccctg ccatagcctc aggttactca 4500
tatatacttt agattgattt aaaacttcat ttttaattta aaaggatcta ggtgaagatc 4560
ctttttgata atctcatgac caaaatccct taacgtgagt tttcgttcca ctgagcgtca 4620
gaccccgtag aaaagatcaa aggatcttct tgagatcctt tttttctgcg cgtaatctgc 4680
tgcttgcaaa caaaaaaacc accgctacca gcggtggtt gtttgccgga tcaagagcta 4740
ccaactcttt ttccgaaggt aactggcttc agcagagcgc agataccaaa tactgtcctt 4800
ctagtgtagc cgtagttagg ccaccacttc aagaactctg tagcaccgcc tacatactc 4860
gctctgctaa tcctgttacc agtggctgct gccagtggcg ataagtcgt tcttaccggg 4920
ttggactcaa gacgatagtt accggataag gcgcagcggc cgggctgaac ggggggttcg 4980

tgcacacagc ccagcttgga gcgaacgacc tacaccgaac tgagatacct acagcgtgag 5040
 ctatgagaaa gcgccacgct tcccgaaggg agaaaggcgg acaggtatcc ggtaagcggc 5100
 agggctcgga caggagagcg cacgaggag cttccagggg gaaacgcctg gtatctttat 5160
 agtcctgtcg ggtttcgcca cctctgactt gagcgtcgat ttttgtgatg ctcgtcaggg 5220
 gggcggagcc tatggaaaaa cgccagcaac gcggcctttt tacggttcct ggccttttgc 5280
 tggccttttg ctcacatggt ctttctgcg ttatcccctg attctgtgga taaccgtatt 5340
 accgcc 5346

<210> 257
 <211> 70
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence

<220>
 <223> PCR primer 5' SP6 (029) T7-FosCBPzz

<400> 257
 gaatttaggt gacactatag aacaacaaca acaacaaca acaacaaaat ggctagcatg 60
 actggtggac 70

<210> 258
 <211> 20
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence

<220>
 <223> PCR primer 3' FosCBPzz

<400> 258
 ggatctccat tcgccattca 20

<210> 259
 <211> 89
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence

<220>
 <223> DNA bait template DNA-Fos/Jun

<400> 259
 cgactctgac ggcagtttac gtgactcatg agtcatgact catgagtcac gactcatgag 60
 tcacgttaga acgcggctac aattaatac 89

<210> 260
 <211> 21
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence

<220>
 <223> PCR primer 5' DNA

<400> 260
cgactctgac ggcagtttac g 21

<210> 261
<211> 26
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> PCR primer 3'DNA

<400> 261
gtattaattg tagccgcgtt ctaacg 26

<210> 262
<211> 67
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> main chain of adaptor

<400> 262
gaacaacaac aacaacaac aacaacaaa tgactggtgg acagcaaatg ggtgcggccg 60
cgaattc 67

<210> 263
<211> 68
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> main chain of adaptor

<400> 263
gaacaacaac aacaacaac aacaacaaa tggctagcat gactggtgga cagcaaattg 60
cgaattcc 68

<210> 264
<211> 32
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> random primer for reverse transcription

<220>
<221> misc_feature
<222> (24)..(32)

<223> n = a, g, c or t

<400> 264

tcatcgtcct tgtagtcaag cttnnnnnnn nn

32

<210> 265

<211> 58

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> PCR 5' primer (029)

<400> 265

ggaagatcta tttaggtgac actatagaac aacaacaaca acaaacaaca acaaaatg

58

<210> 266

<211> 36

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> PCR 3' primer

<400> 266

tttttttct gtgcgtcatc gtcctttag tcaagc

36

<210> 267

<211> 3851

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> pDrive vector

<400> 267

gcgcccataa	cgcaaaccgc	ctctccccgc	gcgttggccg	attcattaat	gcagctggca	60
cgacaggttt	cccgactgga	aagcgggcag	tgagcgcaac	gcaattaatg	tgagttagct	120
cactcattag	gcaccccagg	ctttacactt	tatgcttccg	gctcgtatgt	tgtgtggaat	180
tgtgagcgga	taacaatttc	acacaggaaa	cagctatgac	catgattacg	ccaagctcta	240
atacgactca	ctatagggaa	agctcgggtac	cacgcatgct	gcagacgcgt	tacgtatcgg	300
atccagaatt	cgtgatatct	gaattcgtcg	acaagcttct	cgagcctagg	ctagctctag	360
accacacgtg	tggggggccc	agctcgcggc	cgctgtattc	tatagtgtca	cctaaatggc	420
cgcacaattc	actggccgtc	gttttacaac	gtcgtgactg	ggaaaaccct	ggcgttaccc	480
aacttaatcg	ccttgcagca	catccccctt	tcgccagctg	gcgtaatagc	gaagaggccc	540
gcaccgatcg	cccttcccaa	cagttgcgca	gcctgaatgg	cgaatggaaa	ttgtaagcgt	600
taatatattg	ttaaaattcg	cgttaaattt	ttgttaaata	agctcatttt	ttaaccaata	660
ggccgaaatc	ggcaaaatcc	cttataaatc	aaaagaatag	accgagatag	ggttgagtgt	720
tgttccagtt	tggaacaaga	gtccactatt	aaagaacgtg	gactccaacg	tcaaagggcg	780
aaaaaccgtc	tatcagggcg	atggcccact	acgtgaacca	tcaccctaata	caagtttttt	840

ggggtcgagg	tgccgtaaag	cactaaatcg	gaaccctaaa	gggagccccc	gatttagagc	900
ttgacgggga	aagccggcga	acgtggcgag	aaaggaaggg	aagaaagcga	aaggagcggg	960
cgctagggcg	ctggcaagt	tagcggtcac	gctgcgcgta	accaccacac	ccgccgcgct	1020
taatgcgccg	ctacagggcg	cgtcaggtgg	cacttttcgg	ggaaatgtgc	gcggaacccc	1080
tatttgttta	tttttctaaa	tacattcaaa	tatgtatccg	ctcatgagac	aataaccctg	1140
ataaatgctt	caataatatt	gaaaaaggaa	gagtatgagt	attcaacatt	tccgtgtcgc	1200
ccttaticcc	ttttttgcgg	cattttgcct	tcctgttttt	gctcacccag	aaacgctggt	1260
gaaagtaaaa	gatgctgaag	atcagttggg	tgcacgagtg	ggttacatcg	aactggatct	1320
caacagcggg	aagatccttg	agagttttcg	ccccgaagaa	cgttttccaa	tgatgagcac	1380
ttttaaagtt	ctgctatgtg	gcgcggtatt	atcccggtatt	gacgccgggc	aagagcaact	1440
cggtcgccgc	atacactatt	ctcagaatga	cttggttgag	tactcaccag	tcacagaaaa	1500
gcatcttacg	gatggcatga	cagtaagaga	attatgcagt	gctgccataa	ccatgagtga	1560
taacactgcg	gccaacttac	ttctgacaac	gatcggagga	ccgaaggagc	taaccgcttt	1620
tttgcacaa	atgggggatc	atgtaactcg	ccttgatcgt	tgggaaccgg	agctgaatga	1680
agccatacca	aacgacgagc	gtgacaccac	gatgcctgta	gcaatggcaa	caacgttgcg	1740
caaaactatta	actggcgaac	tacttactct	agcttcccgg	caacaattaa	tagactggat	1800
ggaggcggat	aaagttgcag	gaccacttct	gcgctcggcc	cttccggctg	gctggtttat	1860
tgctgataaa	tctggagccg	gtgagcgtgg	gtctcgcggg	atcattgcag	cactggggcc	1920
agatggtaag	ccctcccgtg	tcgtagttaa	ctacacgacg	gggagtcagg	caactatgga	1980
tgaacgaaat	agacagatcg	ctgagatagg	tgccctcactg	attaagcatt	ggtaactgtc	2040
agaccaagtt	tactcatata	tacttttagat	tgatttaaaa	cttcattttt	aatttaaaag	2100
gatctaggtg	aagatccttt	ttgataatct	catgaacaat	aaaactgtct	gcttacataa	2160
acagtaatac	aaggggtgtt	atgagccata	ttcaacggga	aacgtcttgc	tctaggccgc	2220
gattaaattc	caacatggat	gctgatttat	atgggtataa	atgggctcgc	gataatgtcg	2280
ggcaatcagg	tgcgacaatc	tatcgattgt	atgggaagcc	cgatgcgcca	gagttgtttc	2340
tgaacatgg	caaaggtagc	gttgccaatg	atgttacaga	tgagatggtc	agactaaact	2400
ggctgacgga	atttatgcct	cttccgacca	tcaagcattt	tatccgtact	cctgatgatg	2460
catggttact	caccactgcg	atccccggga	aaacagcatt	ccaggtatta	gaagaatatc	2520
ctgattcagg	tgaaaatatt	gttgatgcgc	tggcagtggt	cctgcgccgg	ttgcattcga	2580
ttcctgtttg	taattgtcct	tttaacagcg	atcgcgtatt	tcgtctcgct	caggcgcaat	2640
cacgaatgaa	taacggtttg	gttgatgcga	gtgattttga	tgacgagcgt	aatggctggc	2700
ctgttgaaca	agtctggaaa	gaaatgcata	aacttttgcc	attctcaccg	gattcagtcg	2760
tcactcatgg	tgattttctc	cttgataacc	ttatttttga	cgaggggaaa	ttaataggtt	2820
gtattgatgt	tggacgagtc	ggaatcgcag	accgatacca	ggatcttgcc	atcctatgga	2880
actgcctcgg	tgagttttct	ccttcattac	agaaacggct	ttttcaaaaa	tatggtattg	2940
ataatcctga	tatgaataaa	ttgcagtttc	atltgatgct	cgatgagttt	ttctaagaat	3000
taattcatga	ccaaaatccc	ttaacgtgag	ttttcgttcc	actgagcgtc	agaccccgtg	3060
gaaaagatca	aaggatcttc	ttgagatcct	ttttttctgc	gcgtaatctg	ctgcttgcaa	3120
acaaaaaaac	caccgctacc	agcgggtggt	tgtttgccgg	atcaagagct	accaactctt	3180
tttccgaagg	taactggctt	cagcagagcg	cagataccaa	atactgtcct	tctagtgtag	3240
ccgtagttag	gccaccactt	caagaactct	gtagcaccgc	ctacatacct	cgctctgcta	3300
atcctgttac	cagtggctgc	tgccagtggc	gataagtcgt	gtcttaccgg	gttggaactca	3360
agacgatagt	taccggataa	ggcgcagcgg	tcgggctgaa	cgggggggtt	gtgcacacag	3420
cccagcttgg	agcgaacgac	ctacaccgaa	ctgagatacc	tacagcgtga	gctatgagaa	3480
agcgccacgc	ttcccgaagg	gagaaaggcg	gacaggtatc	cggtaagcgg	cagggctcga	3540
acaggagagc	gcacgaggga	gcttccaggg	ggaaacgcct	ggtatcttta	tagtcctgtc	3600
gggtttcggc	acctctgact	tgagcgtcga	tttttgtgat	gctcgtcagg	ggggcgggagc	3660
ctatggaaaa	acgccagcaa	cgcggccttt	ttacggttcc	tggccttttg	ctggcctttt	3720
gctcacatgt	tctttcctgc	gttatccctt	gattctgtgg	ataaccgtat	taccgccttt	3780
gagtgagctg	ataccgctcg	ccgcagccga	acgaccgagc	gcagcgagtc	agtgagcgag	3840

gaagcggaag a

3851

<210> 268

<211> 58

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> primer 5'F3

<400> 268

ggaagatcta tttaggtgac actatagaac aacaacaaca acaacaaca acaaaatg 58

<210> 269

<211> 27

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> primer 3'R3

<400> 269

ttttttttct cgagcttgtc gtcacgcg 27

<210> 270

<211> 18

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> primer SNAP19_F

<400> 270

aaaccctgct gcgtctaa 18

<210> 271

<211> 19

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> primer SNAP19_R

<400> 271

atcatggatt gaagggcta 19

<210> 272

<211> 18

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>
<223> primer Kif5C_F

<400> 272
tggtccggga caatgcag 18

<210> 273
<211> 19
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> primer Kif5C_R

<400> 273
ggcctctttc agcgactc 19

<210> 274
<211> 20
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> primer kif5A_F

<400> 274
cagctgggtac gtgacaatgc 20

<210> 275
<211> 20
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> primer kif5A_R

<400> 275
cctccagggc cttaactctc 20

<210> 276
<211> 19
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> primer Eefld_F

<400> 276
gagaaccaga accttcgag 19

<210> 277
<211> 18
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> primer Eefld_R

<400> 277
tcggggagta ggtgaact 18

<210> 278
<211> 18
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> primer Nef3_F

<400> 278
ggaaccaagt gggaaatg 18

<210> 279
<211> 19
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> primer Nef3_R

<400> 279
ccctctagga gtttcctgt 19

<210> 280
<211> 20
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> primer Jip-c3.1_F

<400> 280
agctggagaa agaggtgtca 20

<210> 281
<211> 18
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

<220>

<223> primer Jip-c3.1_R

<400> 281

cacaaactcc cggtag

18

<210> 282

<211> 18

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> primer Jip-cl_F

<400> 282

cctggaagac caaatcaa

18

<210> 283

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> primer Jip-cl_R

<400> 283

cattcaggat ctccactttc

20

<210> 284

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> primer EB2_F

<400> 284

ggacttgaag ctgaccgtag

20

<210> 285

<211> 18

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> primer EB2_R

<400> 285

caatgatgcc cgagatga

18

<210> 286
<211> 19
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

<220>

<223> primer Cspg6_F

<400> 286

gctctgaatg atgaaatcc

19

<210> 287

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> primer Cspg6_R

<400> 287

tctgatgttg tggcagtaag

20

<210> 288

<211> 18

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> primer Mapk8ip3_F

<400> 288

cattgctaag gttgacca

18

<210> 289

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> primer Mapk8ip3_R

<400> 289

gttactgcct ctgacttgac

20

<210> 290

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> primer Jip-xc3.2_F

<400> 290

aggctctcat taccacagat

20

<210> 291

<211> 19

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> primer Jip-c3.2_R

<400> 291

ctcgcgcttt cattaattc

19

<210> 292

<211> 18

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> primer GFAP_F

<400> 292

ggagggccaa agcctcaa

18

<210> 293

<211> 22

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> primer GFAP_R

<400> 293

cctccagcaa tttcctgtag gt

22

<210> 294

<211> 19

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> primer Jip-c8_F

<400> 294

tggtcctcaa ggcttatca

19

<210> 295

<211> 20
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> primer Jip-c8_R

<400> 295
atctgctcct ccattctcttt 20

<210> 296
<211> 22
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> primer Kif5B_F

<400> 296
cggagcagtg gaaaaagaag ta 22

<210> 297
<211> 18
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> primer Kif5B_R

<400> 297
acgccaacgg ttttagctc 18

<210> 298
<211> 21
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> primer 5'M13_F

<400> 298
gttttccag tcacgacgtt g 21

<210> 299
<211> 24
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> primer 3'M13_R

<400> 299
gaaacagcta tgaccatgat tacg

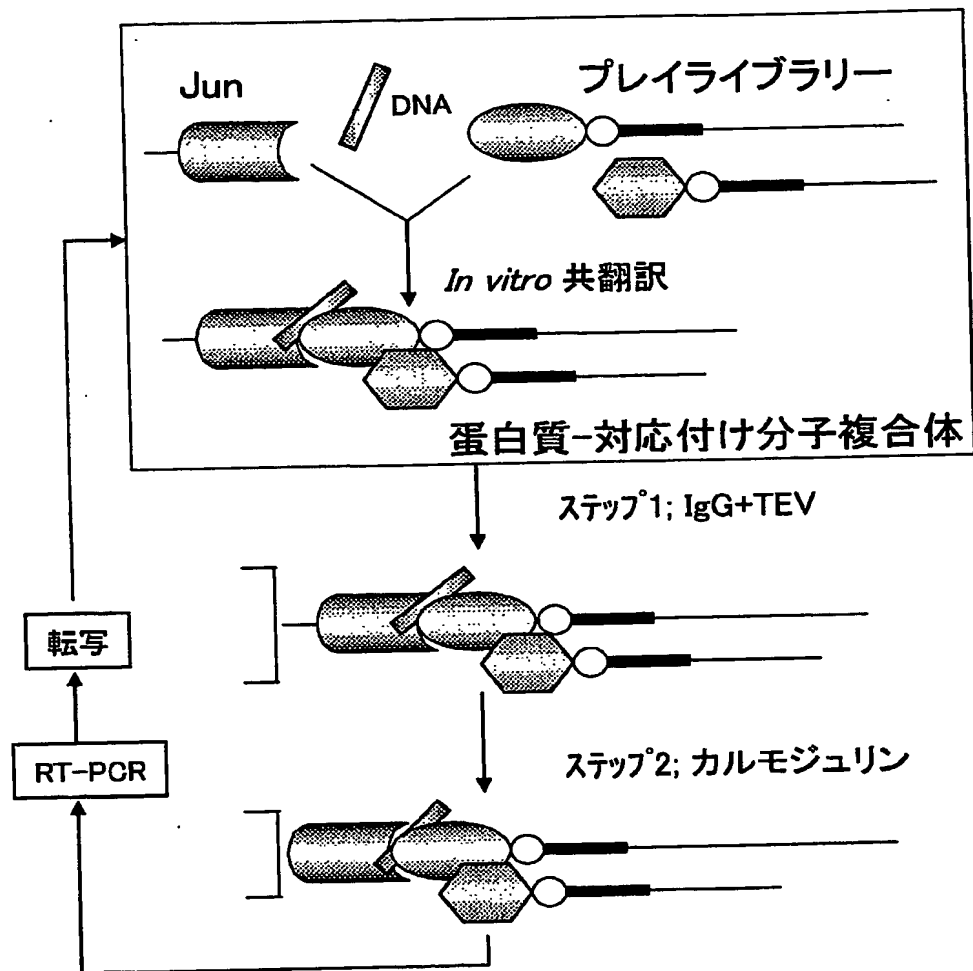
24

【書類名】 図面

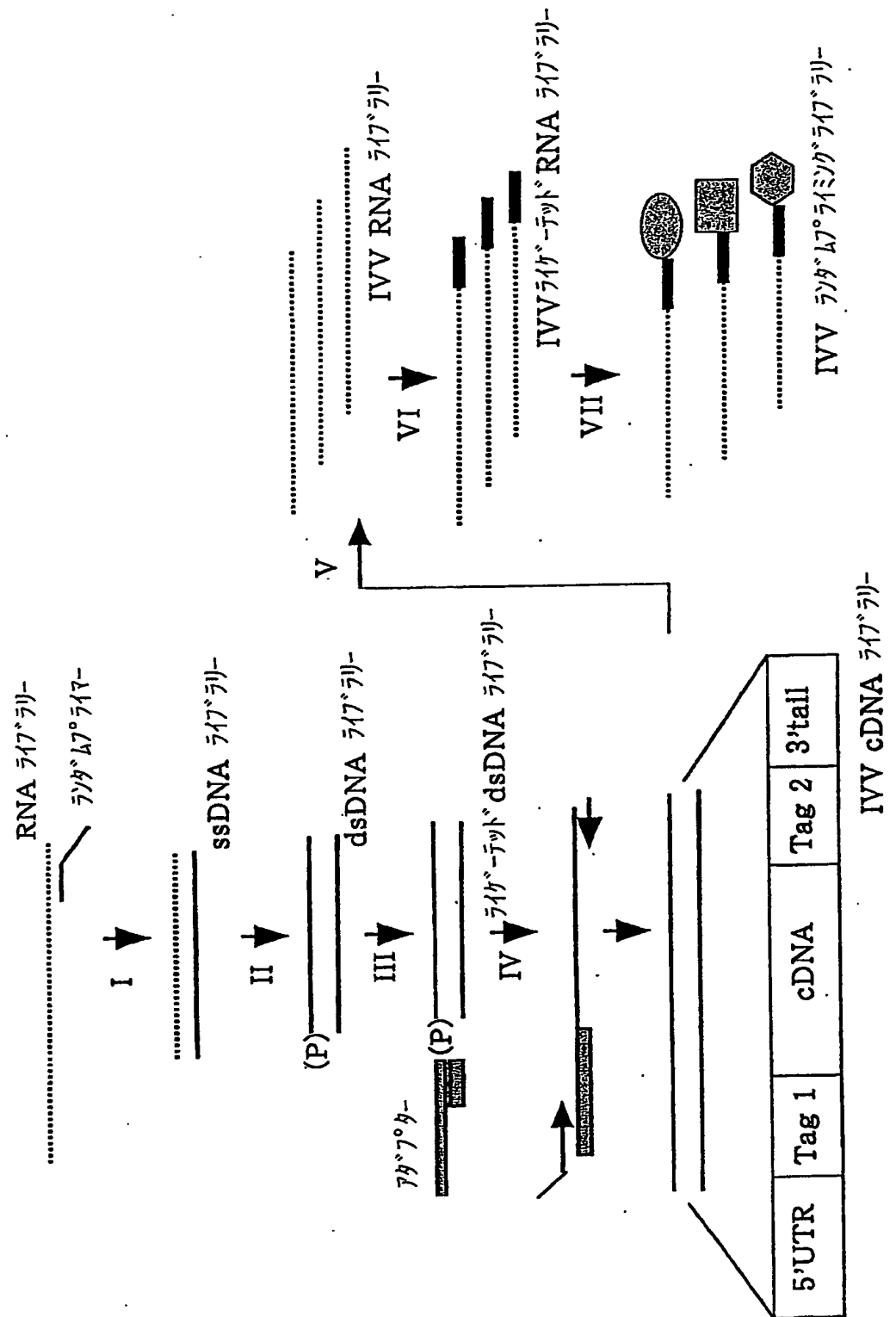
【図 1】

アミノ酸配 列番号	蛋白質・遺伝子名、アクセシオン番号	leu ジッパー	DNA配列番号	クロ ン数	その他の名称
1-69	Mus musculus similar to small nuclear RNA activating complex, polypeptide 5, 19kDa; small nuclear RNA activating complex, polypeptide 5, 19kD [Homo sapiens] (LOC330959), mRNA, XM_284503	○	実施例1のリスト1参照	76	SNAPc5, SNAP19
70-87	Mus musculus kinesin family member 5C (Kif5c), mRNA, NM_008449	○	200(70), 201(71), 202(72), 203(73), 204(74), 205(75), 206(76), 207(77), 208(78), 209(79), 210(80), 211(81), 212(82), 213(83), 214(84), 215(85), 216(86), 217(87)	19	KINN, NKHC, NKHC2, NKHC-2
88-94	Mus musculus kinesin family member 5A (Kif5a), mRNA, NM_008447	○	218(88), 219(89), 220(90), 221(91), 222(92), 223(93), 224(94)	6	Kns, Kif5
95-99	Mus musculus eukaryotic translation elongation factor 1 delta (guanine nucleotide exchange protein) (Eef1d), mRNA, NM_023240	○	225(95), 226(96), 227(97), 228(98), 229(99)	5	
100-104	Mus musculus neurofilament 3, medium (Nef3), mRNA, NM_008691	×	230(100), 231(101), 232(102), 233(103), 234(104)	4	Nfm, NF-M, NF160
105-108	Jip-c3.1	○	235(105), 236(106), 237(107), 238(108)	3	4732436F15Rik(XM_143418)
109-111	Jip-c1	○	239(109), 240(110), 241(111)	2	expressed sequence AU022327 (XM_135706)
112-113	Mus musculus APC-binding protein EB2 mRNA, partial cds, U51204	×	242(112), 243(113)	1	Mapre3 (XM_131982)
114-115	Mus musculus chondroitin sulfate proteoglycan 6 (Cspg6), mRNA, NM_007790	○	244(114), 245(115)	1	HCAP, SMC3, SmcD(AF047601), Mmp1(Y15128), Bamacan(BC036330)
116-117	Mus musculus mitogen-activated protein kinase 8 interacting protein 3 (Mapk8ip3), mRNA, NM_013831	○	246(116), 247(117)	1	Jip3(AF178637), Syd2(AF282046), JSAP1(AB043125), JSAP1a, JSAP1b, JSAP1c, JSAP1d, D17Wsu15e
118-119	Jip-c3.2	○	248(118), 249(119)	1	1200008A14Rik(NM_028915)
120-121	Mouse glial fibrillary acidic protein (GFAP) mRNA, K01347	×	250(120), 251(121)	1	
122-123	Jip-c8	○	252(122), 253(123)	1	B130050I23Rik(NM_153536)
124-125	Mus musculus kinesin family member 5B (Kif5b), mRNA, NM_008448	×	254(124), 255(125)	1	Khc

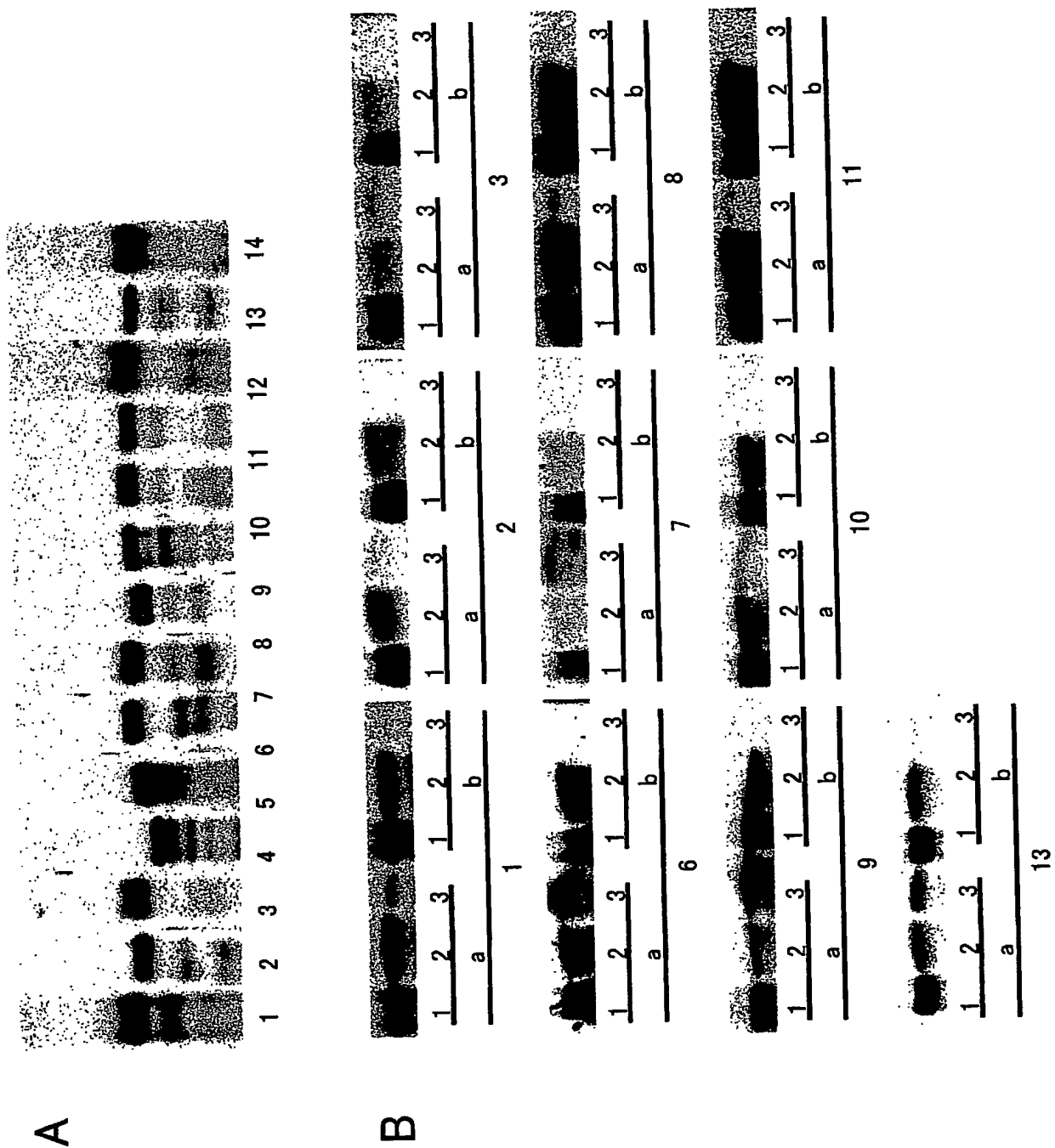
【図 2】



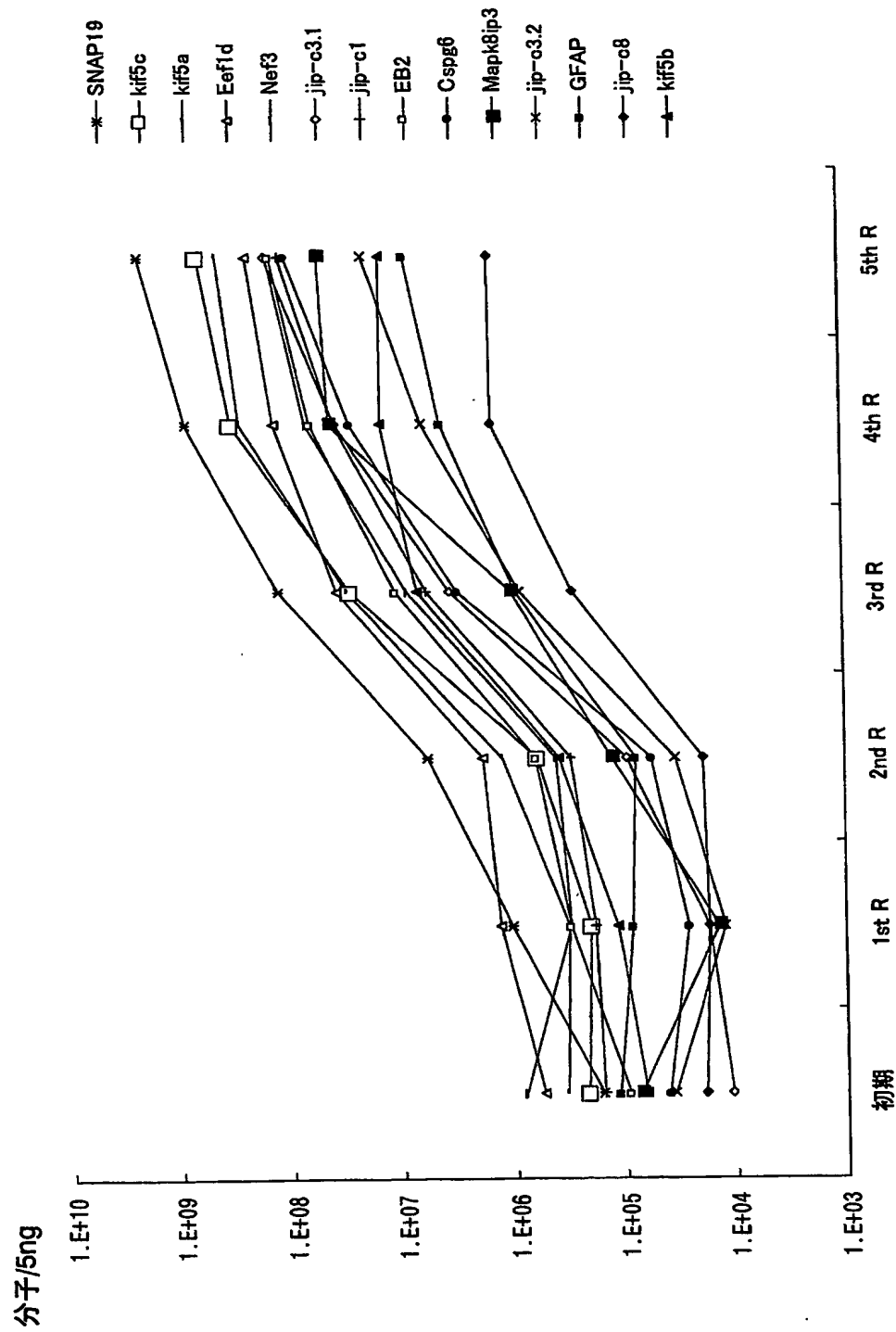
【図 3】



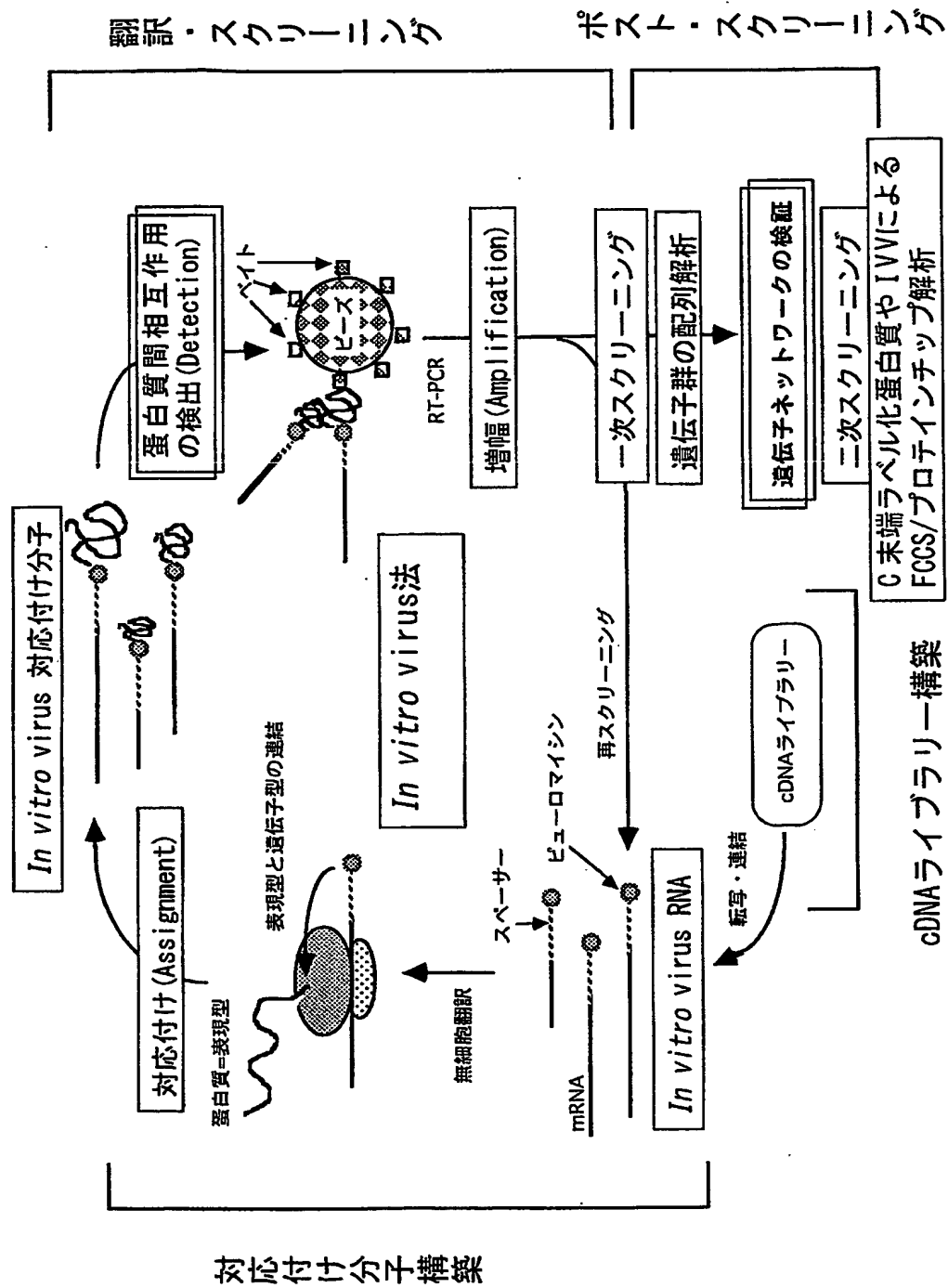
【図 4】



【図 5】

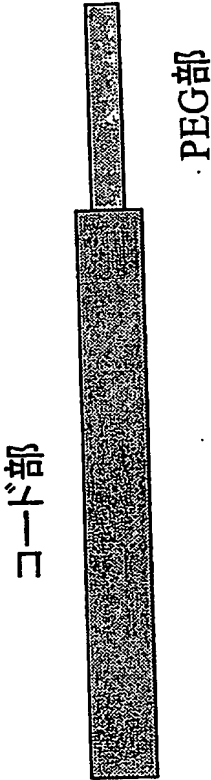


【図6】



【図7】

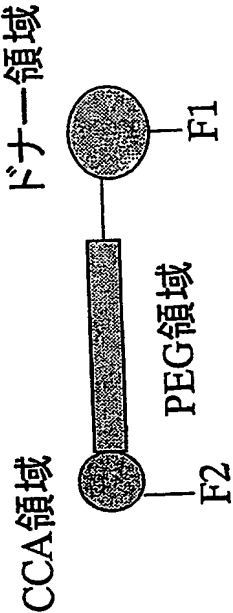
A 翻訳テンプレート



B コード分子

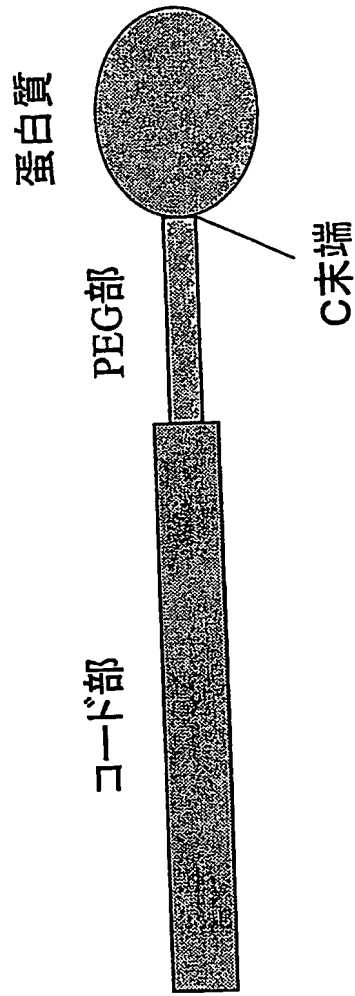


C PEGスペーサー分子

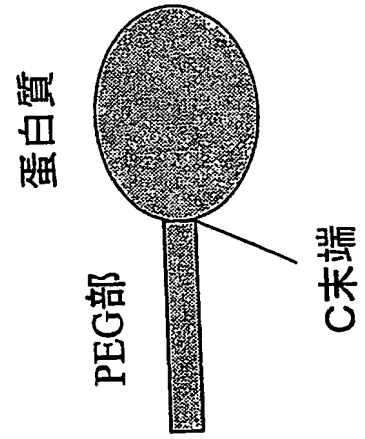


【図 8】

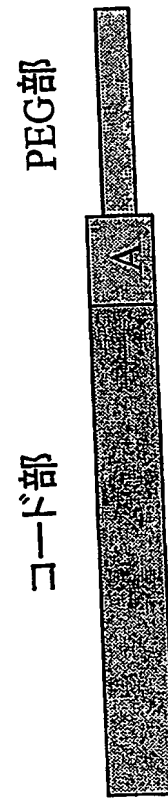
A 翻訳テンプレートによってC末端修飾された蛋白質



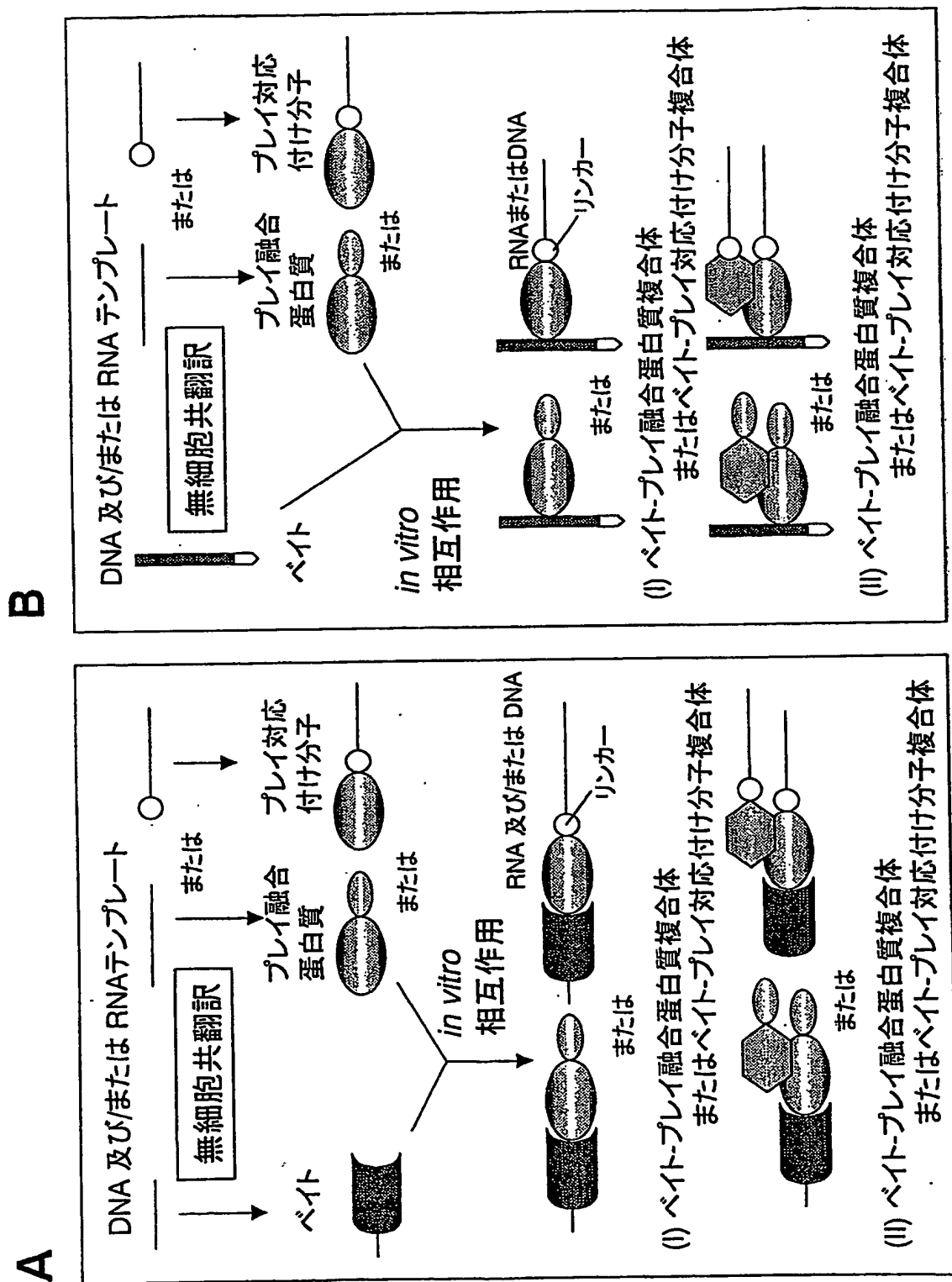
C PEG部によってC末端修飾された蛋白質



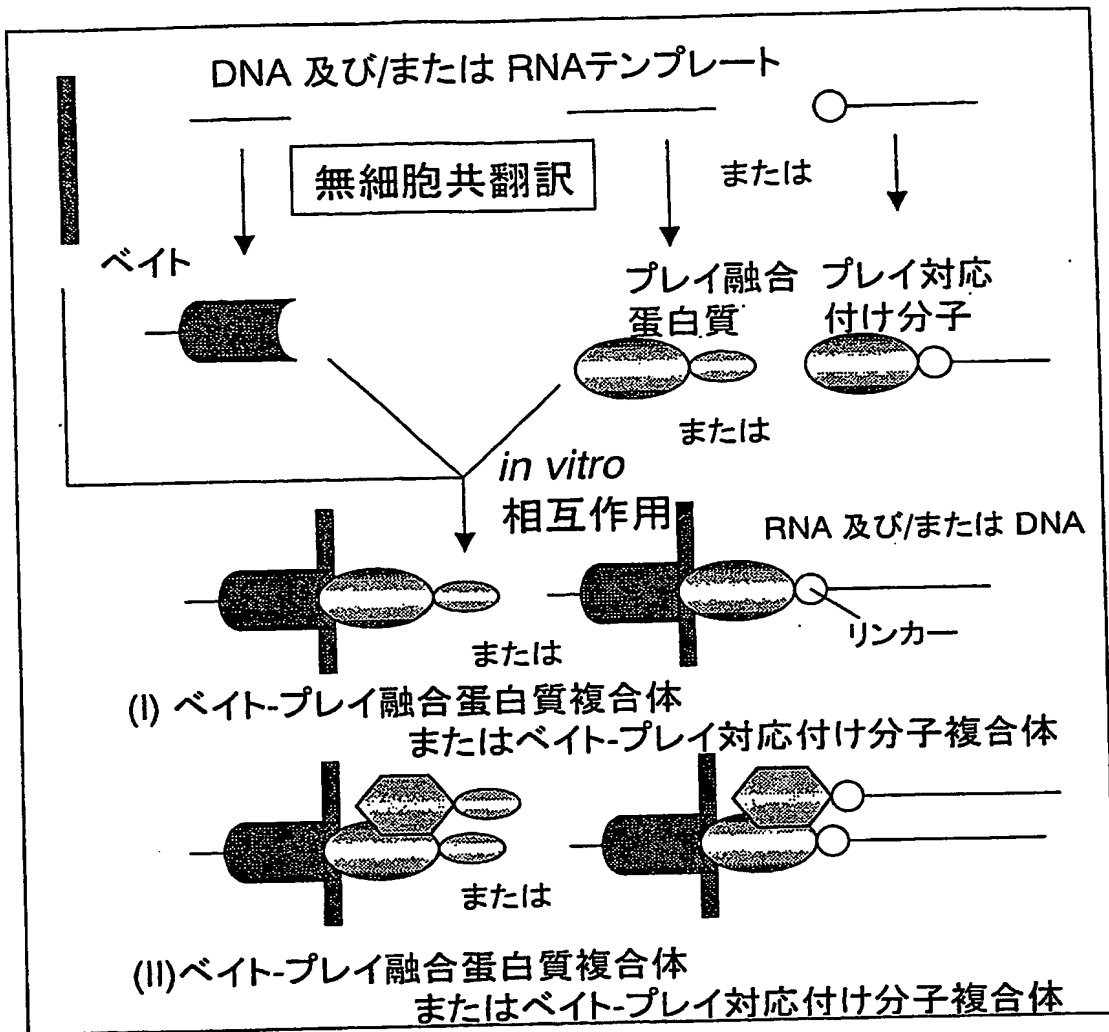
B 翻訳テンプレート



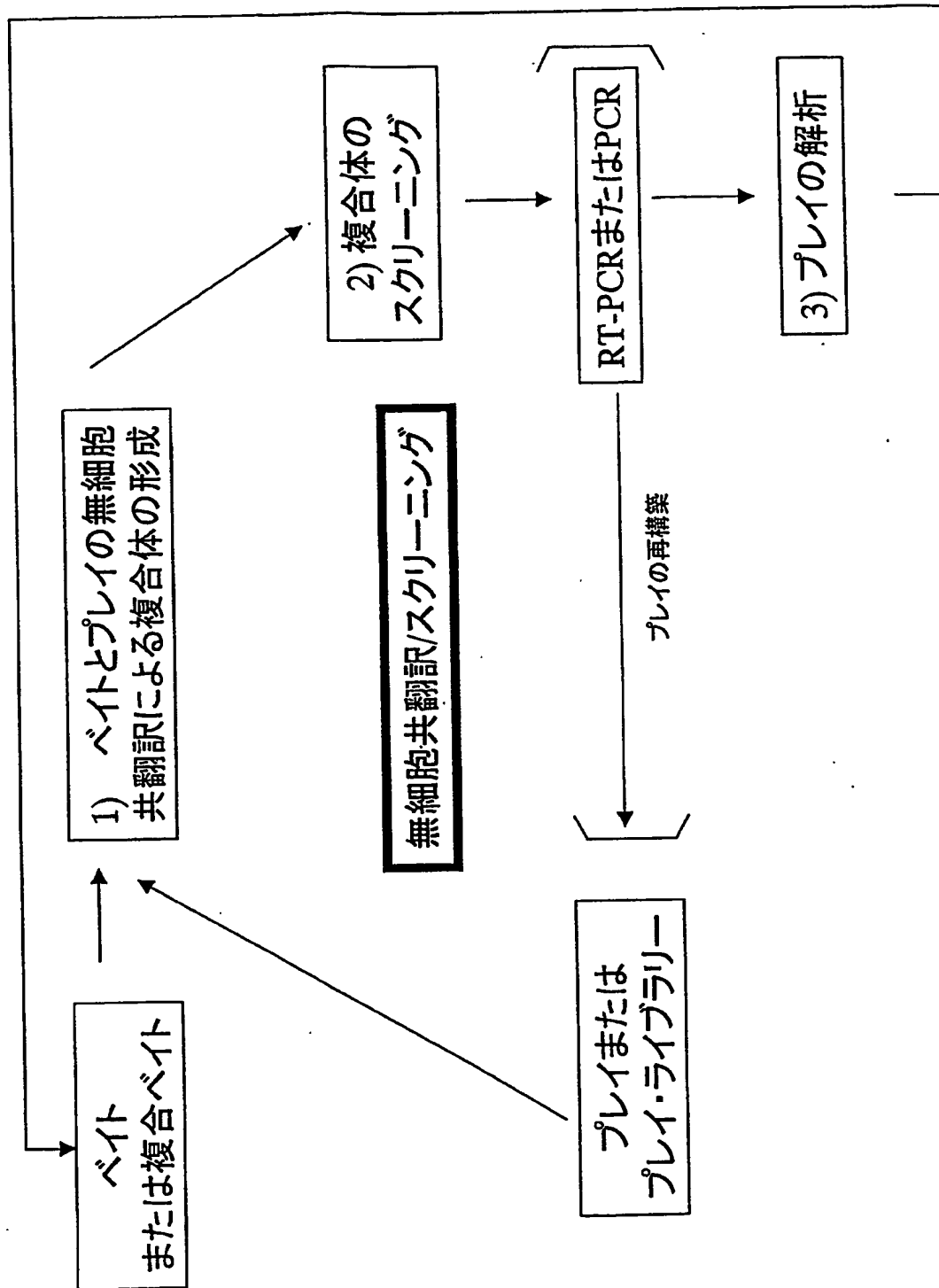
【図 9】



【図10】



【図 11】



【書類名】 要約書

【要約】

【課題】 c-Junと相互作用する蛋白質及びそれを利用した阻害剤、ならびに、相互作用の検出方法及びスクリーニング方法などを提供する。

【解決手段】 in vitroウイルス (IVV) の共翻訳セレクション/スクリーニングおよびC末端ラベル化法を用いて、c-Junをベイトとして、マウス脳のcDNAライブラリーから転写制御因子複合体解析を網羅的に行い、c-Jun蛋白質と複合体を形成することは知られていなかった既知および未知の蛋白質を提供する。

【選択図】 図1

認定・付加情報

特許出願の番号	特願 2003-389676
受付番号	50301911863
書類名	特許願
担当官	関 浩次 7475
作成日	平成15年11月20日

<認定情報・付加情報>

【提出日】 平成15年11月19日

特願 2003-389676

ページ: 1/E

出願人履歴情報

識別番号

[899000079]

1. 変更年月日

1999年 9月17日

[変更理由]

新規登録

住所

東京都港区三田2丁目15番45号

氏名

学校法人慶應義塾

Document made available under the Patent Cooperation Treaty (PCT)

International application number: PCT/JP04/017306

International filing date: 19 November 2004 (19.11.2004)

Document type: Certified copy of priority document

Document details: Country/Office: JP
Number: 2003-389676
Filing date: 19 November 2003 (19.11.2003)

Date of receipt at the International Bureau: 20 January 2005 (20.01.2005)

Remark: Priority document submitted or transmitted to the International Bureau in compliance with Rule 17.1(a) or (b)



World Intellectual Property Organization (WIPO) - Geneva, Switzerland
Organisation Mondiale de la Propriété Intellectuelle (OMPI) - Genève, Suisse